وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
جــامــعــة منـــتـــورى قسنـــطـــينـــة
كلية علوم الطبيعة و الحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

رقم الترتيب:
رقم التسلسل:

رسالة

مقدمة لنيل شهادة الماجستير في البيولوجيا الخلوية و الجزيئية
فرع علم السموم الخلوي والجزيئى

تحت عنوان

الخصائص المضادة للتأكسد لمشتقات النبتتين الطبيتين الجزائريتين Salvia officinalis و Phlomis samia وتأثيرها على نشاط الغدة الدرقية و الأعضاء ذات العلاقة

تاريخ المناقشة:

إعداد الطالبة: يهــوال صفيـــة

لجنة المناقشة:

الدكتورة عبيدلى نصيرة	استاذة محاضرة	جامعة منتورى قسنطينة	رئيسا
الدكتورة خليفى التهامى فاطمة	استاذة محاضرة	جامعة منتورى قسنطينة	مقرررا
الدكتور خنوف صديق	استاذ محاضر	جامعة فرحات عباس –سطيف	ممتحنا
الدكتور بولبدة ناجى	استاذ محاضر	جامعة منتورى قسنطينة	ممتحنا

السنة الجامعية 2008-2009 م

التشكرات

أتقدم بتشكراتي الخالصة إلى **الأستاذة المحاضرة المشرفة خليفي التهامي فاطمة** حفظها الله على وقوفها الدائم إلى جانبي وكل ما سخرته لي من مجهود ووقت فكانت بذلك خير معين لي على بعث هذه الثمرة العلمية و لي عظيم الشرف أن حظيت بإشرافها فكانت بالنسبة لي المنهل الذي ارتويت منه و اسأل الله عز وجل أن يوفقها في كل ما تصبو إليه.

كما أتقدم بجزيل الشكر إلى **الأستاذة الفاضلة عبيدلي نصيرة والأستاذة خليفي التهامي فاطمة** على الفرصة التي أتاحتاها لنا بفتحهما لتخصص ما بعد التدرج الماجستير في علم السموم الخلوي و الجزيئي و حرصهما على السير الحسن للعمل و توجيهاتهما الدائمة لنا.

كما أتقدم مرة ثانية بخالص تشكراتي إلى **الأستاذة المحاضرة عبيدلي نصيرة** على قبولها ترأس لجنة المناقشة .

كما أتقدم بجزيل الشكر إلى أعضاء لجنة المناقشة : **الأستاذ خنوف صديق** أستاذ محاضر بجامعة سطيف و **الأستاذ الدكتور بولبدة ناجي** أستاذ بقسم علم الصيدلة كلية الطب جامعة منتوري قسنطينة .

أتوجه بأخلص و اصدق تعابير امتناني إلى **الاساتذ خنوف صديق و الأستاذ بغليط عبد الرحمان والأستاذ عرعار خميسة** على استقبالي بمخبرهم في جامعة فرحات عباس –سطيف- لانجاز جزء من عملي الرسالة و معاملة الطيبة التي حظيت بها من قبلهم .

و أوجه شكري إلى **الأستاذة الدكتورة بلطرش شريفة** على المساعدة الجبارة التي قدمتها لنا في خصوص انجاز التحاليل المخبرية .

كما أتقدم بشكري الجزيل إلى **الأستاذ بلماحي** رئيس قسم الصيدلة بجامعة منتوري قسنطينة على المساعدات و التسهيلات التي منحنا أيها لغرض انجاز هذا العمل .

كما أتقدم بشكري إلى الأستاذ **لعور حسين** بجامعة فرحات عباس بسطيف على التصنيف العلمي للنبتتين .

كما اشكر الأستاذ قاسم شاوش على انجاز جزء من العملي بمخبره ، و الأستاذ حمرة كروا صالح على مساعدته القيمة والأستاذة راشد على سماحها لي بالدخول إلى المخبر في ايطار انجاز هذه الرسالة

كما لا انسى شكر السيد رشيد بلغولول على مساعدته القيمة واتمنى له التوفيق .

كما أتوجه بتشكراتي الخالصة إلى الأستاذ العيد دهيمات عميد كلية علوم الطبيعة و الحياة و الأستاذ لعلاوي قريشي رئيس قسم بيولوجيا الحيوان جامعة منتوري قسنطينة .كما لا انسى أن أتقدم بأصدق تشكراتي إلى الأستاذ الدكتور احمد بداري على الكيماويات .

الاهداء

اشكر الله تعالى الذي منحنى القوة و العزيمة ووفقني لانجاز هذا العمل الذي اهديه إلى :

إلى من اهدانى الأصل الطيب و انسبني الأخلاق عقدا إلى من ينشر أجنحته فتغطيني و تظلني و تمنحني الثقة بالمستقبل إلى أعظم رجل على الإطلاق إليك أبى .

إلى من غمرتني بوافر حنانها و لأجلى رهنت عمرها ، تلك التي عز على تعبها و طال معي سهرها لتعيش فرحة نجاح ابنتها إليك يا امى الغالية .

إلى اقرب الناس إلى قلبي :

اخوتى : عبد الجبار ، سارة ، خولة ، شمس الدين ، عماد الدين .

إلى من يعز على فراقهم و يحن قلبي لذكراهم: جدتي الغاليتين و جدى اطال الله عمره .

إلى خالاتي و اخوالى و زوجاتهم ، عماتى و اعمامى ، كل من يحمل لقب يهوال و نمور صغيرا كان أو كبيرا .

إلى كل طلبة و طالبات دفعة الماجستير في التسمم الخلوي و الجزيئي

إلى صديقاتي العزيزات

إلى كل من اعرفهم و يعرفونني.

إلى عروس المليون والنصف مليون شهيد .

المحتويات

قائمة المختصرات

DPPH	: (1-1ديفينيل -2-بيكريل-هيدرازيل)	(1.1-diphenyl 2-picril-hydrazyl)
CAT	: انزيم الكتلاز	catalase
dl	: ديسيليتر	Deciliter
C°	: درجة مئوية	Degre celcus
DNA	: حمض نووى ريبى منقوص الاكسجين	Deoxyribonucleic acid
GSH-Px	: انزيم الجلوتاثيون بيروكسيداز	Glutathione peroxidase
g	: (غ) غرام	Gram
Hb	: خضاب الدم(الهيموجلوبين)	Heamoglobin
HDL Cholesterol	: ليبوبروتينات مرتفعة الكثافة كولسترول	High density lipoprotein cholesterol Cholesterol
i-p	: داخل الصفاق	Intraperitonial
Kg	: (كغ) كيلوغرام	Kilogram
L	: ليتر	liter
LDL Cholesterol	: ليبوبروتينات منخفضة الكثافة كولسترول	Lower density lipoprotein Cholesterol
µg	: ميكروغرام	Microgram
µmol	: ميكرومول	Micromol
mg	: ملغ ميليغرام	Milligram

ml	: ملليتر	Milliter
mM	: مللمولار	Millimolar
mmol	: مليمول	Millimol
M	: مولار	Molar
MPO	: الانزيم النخاعى فوق التاكسدى	Myeloperoxidase
NPSH	: المواد غير البروتينية الحاوية على مجموعة الــ Sulfahydryl	Non-protein sulfhydryl
ODstand	: الشدة الضوئية للقياسى	Opticaldensity of standard
ODtest	: الشدة الضوئية للعينة المختبرة	Optical density of test
%	: نسبة المئوية	Percent
p-o	: عن طريق الفم	Per.Os
RNS	: الانواع النتروجينية النشطة	Reactive Nitrogen species
ROS	: الانواع الاكمسيجينية النشطة	Reactive Oxygen species
GSH	: الجلتاثيون المختزل	Reduced glutathione
SH	: مجموعة السلفاهدريل	Sulfhydryl
SOD	: السوبر اوكسيد دسمتاز	Superoxide dismutase
T4	: هرمون ثيرونين رباعى اليود	Tetraiodthyronine(thyroxine)
T3	: هرمون ثيرونين ثلاثى اليود	Triiodothyronine
TPO	: انزيم البيروكسيداز الدرقى	Thyroid peroxidase
TSHBs	: الاجسام المضادة الذاتية المحفزة للدرقية	Thyroid stimulating autoantibodies
TSHr	: مستقبلات الهرمون المنبه للدرقية	Thyroid stimulating recepters

TSH	: الهرمون المحفز للدرقية	Thyroid stimulating hormone (thyrotrophine)
TBARs	: المواد الفعالة لحمض الثيوباربتريك	Total thiobarbituric acid
D1	: انزيم ايودو ثيرونين ثلاثى اليود	Type 1 iodothyronine deiodenase
U	: وحدة	Unit
V	: حجم	Volum
W	: وزن	Weight
Lgh	: وزن الكبد	Liver weight
Hgh	: وزن القلب	Haert weight
Kgh	: وزن الكلية	Kideny weight

قائمة الجداول

الجدول | **الصفحة**

قائمة الاشكال

الشكل **الصفحة**


المقدمة

المقدمة

تتواجد الفلافونويدات في الطبيعة كمواد ناشئة عن الميتابوليزم الثانوي للنباتات حيث تصطبغ في النباتات و تشارك في نظامنا الغذائي العادي وقد تبين أنها تعتبر من المكونات الأساسية المستعملة في العلاج الشعبي كدواء للغدة الدرقية و اضطرابات هرمونية أخرى (104) و كما أظهرت دراسات سابقة بان الفلافونويدات الطبيعية بإمكانها أن تحدث و تسبب الدراق مع الزيادة في وزن الغدة الدرقية و انخفاض في تعضى اليود و انخفاض في تركيز T4 (105).

و تمثل عديدات الفينولات الطبيعية مثل الفلافونويدات مركبات مهمة تدخل في تكوين الفواكه الخضر و البذور الشاي زيت الزيتون وغيرها من المواد كما أنها تتواجد بشكل م قترن مؤقتاً بالسكريات (68) ولها خواص مضادة للالتهاب (106) (107) و مضادة للفيروسات واقية للأعصاب كذلك فهي مضادة للهرمونات (126)(108).

قسمت الفلافونويدات حسب توضع الأكسجين و مستوى الأكسدة في حلقة البيرين إلى anthocyanidin ، Flavones ، Flavonols (Flavon-3-ols)، Flavanol حيث عرفت مجموعة Flavanol بخاصيتها المضادة للتأكسد (70) وترجع هذه الخاصية إلى قدرتها على حماية الليبوبروتينات من مهاجمة الجذور الحرة و قدرتها على اقتناص ايونات المعادن الناقلة للالكترونات (69) .

و تعتبر الأحماض الدهنية غير المشبعة التي تدخل في تكوين الأغشية الخلوية من المستهدفات الرئيسية للأنواع الاكسيجينية النشطة مسببة فوق الأكسدة الليبيدية التي تفضي إلى فقدان و خسارة تركيب و وظيفة الغشاء الحيوي (109) كذلك تتدخل وسائطها و تساهم في أمراض المناعة الذاتية للغدد ذات الإفراز الداخلي مثل اضطرابلت الغدة الدرقية (110) (111) .

تعرف الهرمونات الدرقية بقدرتها على الرفع من استهلاك الأكسجين و الزيادة في نشاط الميتوكندريا (134) مما يسبب زيادة إنتاج الأنواع الاكسيجيني ة الجذرية الحرة على مستوى السلسلة التنفسية و زيادة خطر التعرض للتلف الناتج عن الإجهاد التاكسدى للأنسجة المستهدفة . إن وجود مضادات التأكسد في الغذاء يقوم بحماية الليبيدات الموجودة بها من فوق الأكسدة مثل butylated hydroxyanisol و butylated hydroxy toluene (BHT)، propil galate (PG) ,

كلها تستعمل في صناعة الأغذية كإضافات على العكس من ذلك تحدثت بعض المقالات و الأبحاث المنشورة

في خصوص مضادات التأكسد الطبيعية ذات القدرة العالية , خاصة الناتجة عن مزج tocopherol و الخلاصات النباتية من أهمها resmary and sage كذلك خلاصة الشاي , تم تسويقها للأغذية والاستعمالات الطبية (69).

تنتشر النباتات الطبية التابعة لعائلة Lamiaceae بشكل واسع في الجزائر من بينها النبتتين *Phlomis samia* , *syn. Phlomis bovei* و *Salvia officinalis* و هى نباتات مستوطنة استعملت في الطب الشعبي لعلاج الاضطرابات الهضمية (139) و خفض نسبة السكر في الدم ،كذلك استعملت كمضادات الالتهاب و في وصفات لعلاج الاضطرابات في إفرازات الغدة الدرقية (103) (102) .

لا توجد اى تقارير تشير إلى التأثير المحتمل لهاتين النبتتين على الغدة الدرقية و النشاط المضاد للأكسدة لنبتة *Phlomis samia* .

وبالتالي فالاقتراح الذي وضع لهذه الأطروحة يكمن في تقدير مدى التأثيرات البيولوجية لنبتتين الطبيتين الجزائريتين *Phlomis samia* و *Salvia officinalis* على الغدة الدرقية و الأعضاء ذات العلاقة و حالة الجهاز الدفاعي المضاد للتأكسد للجرذان المصابة بحالة فرط الدرقية التجريبي.

استعراض المراجع

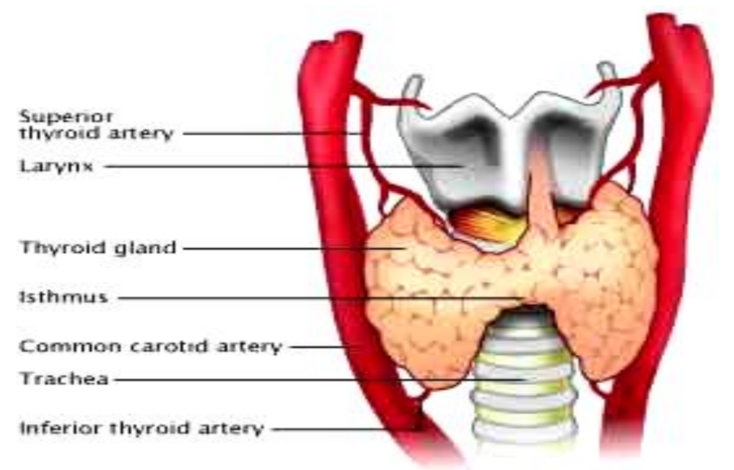
استعراض المراجع

I - الغدة الدرقية و اضطراباتها : Thyroid gland and her disorder

1- الغدة الدرقية : Thyroid gland

1-1 الدراسة المورفولوجية : Morphology

الغدة الدرقية عبارة عن عضو يشبه مظهر الفراشة يتوضع على القصبة الهوائية على المستوى الثانى و الثالث للحلقات القصبية ، ترجع اصول تسميتها الى الكلمة اليونانية " THYREOS" و التي تعني مدراء او حجاب واق(اذ استنبطت هده الكلمة من خلال الغضروف الدرقى الحنجرى او الحلقى) (1) وتتكون الغدة الدرقية من فصين ايمن وايسر مرتبطين ببزرخ الغدة (2)،(14) (**شكل 1**) يتراوح وزن الغدة الدرقية عند الانسان البالغ (10-15 غ) وعادة يكون وزنها عند المراة اكبر من تلك عند الرجل وهى غير متماثلة حيث يكون حجم الفص الايمن اكبر بمرتين من حجم الفص الايسر (3) كما انها مزودة بمجرى دموى عال اذ يصلها الدم بتدفق يتراوح (4-6) مل غ$^{-1}$ د$^{-1}$ ويعادل تقريبا مرتين معدل الضخ او التدفق الدموي الذي يصل الكلية (4)



شكل 1: مظهر ومكان توضع الغدة الدرقية

1-2 الهستولوجيا : Histology

بين المجهر الضوئى بان الغدة الدرقية تحتوي تقريباعلى ثلاثة ملايين جريبات (حويصلات) كروية الشكل و التي يتراوح قطرها من 50 الى 500 µm (مكرومتر) **(4)** **(37)** و تتكون هذه الحويصلات من خلايا جريبية مكعبة الشكل تتجمع لتكون شكل دائري يتوسطه الغرواني colloïd هذا الأخير يتكون من بروتينات سكرية مؤيدنة تدعى الجلوبيلينات

الدرقية thyroglobulin (3) يتم اتحاد 20الى 40 جريبة مع بعضها البعض و تكون مفصولة عن البقية بواسطة نسيج ضام غني بالاوعية الدموية و تكون كل حويصلة جريبية محاطة بغشاء قاعدي ، وخلايا محاذاة تقوم بافراز الكلسيتونين calcitonin وهى عبارة عن خلاياc هذه الاخيرة تشكل ربط بين الغشاء القاعدي و الخلايا الجريبية (1) وعندما تكون الغدة الدرقية في الحالة العادية لكن غيرنشطة تمتلا الحويصلات الجريبية بالسائل الغرواني colloïd و تكون الخلايا الجريبية مسطحة و رقيقة اما في حالة نشاط الغدة الدرقية فتزداد الخلايا الجريبية في الطول و تصبح عمودية الشكل و يمكن ظهور الغروانى داخل مجموعة من الخلايا و ذلك تحت المكروسكوب الضوئى (3) .

2-هرمونات الدرقية: Thyroid hormones

2-1 التخليق الحيوي للهرمونات : Hormones biosynthesis

الوظيفة الأولية للغدة الدرقية هي انتاج الهرمونات الدرقية وتتمثل هذه الاخيرة (T4) thyroxine و(T3) triiodothyronine و calcitonine (38) حيث ان اكثر من 8% من T4 يتحول الى T3 في الاعضاء المحيطية كالكبد و الكلية والطحال ويعتبرT3 يكون اكثر نشاطا عن T4 مقدرا بعشرة اضعاف (6) .

أ/ اصطياد اليود : The iodide traping

أول مرحلة في عملية تخليق الهرمونات الدرقية هي قبط اليوديدات iodide من قبل الخلايا الحويصلية ،حيث يؤخذ iodide من الغذاء و ينقل الى الخلايا الحويصلية بواسطة ميكانيزم مضخة نشطة تشبة مضخة الصوديوم Na+/K+ATPASE . و هذه الاخيرة تحمل iodide عكس تدرج التركيز الالكتروكميائى (5) تتراوح كمية iodide داخل الغدة من 20 الى 100 مرة اكثر من كميته في المصل و الخلايا المحيطية (41)(3) و بالتالى تكون النتيجة ان تركيز iodide داخل الغدة يفوق 40 مرة عن تركيزه فى البلازما (8) (157).

ب/ تخليق الجلوبيلين الدرقي : Tyroglobulin synthesis

الجلوبيولين الدرقي (Tg) thyroglobulin عبارة عن بروتين سكري وزنه الجزيئي حوالي 600 الف دالتون (34)،يحتوى على 120 مجموعة تيروزينية ، وهي تمثل مواقع يودنة الجلوبيولين الدرقي حيث ان اليودنة تتم اثناء او بعد عملية افراز الثيروجلوبيولين داخل اللمعة

الحويصلية (follicular lumen) (7) يرتبط iodine مع ثملات التيروزيل بالثيروجلوبيولين وذلك على مستوى السطح القمي للخلايا الجريبية لتكون بالتتابع كل من احاد اليود الدرقي(MIT) monoiodotyronire وثنائي اليود الدرقي (DIT) Diiodotyronine (14) و بعد ذلك يحدث لها تكثف داخل اللمعة الغروانية(colloidal lumen) لتشكيل كل منT3 و T4 (10)

ج/عملية الأكسدة و الايدنة و الاقتران : Oxidation ,Iodination and coupling

بمجرد دخول iodide الخلايا الاسينية الدرقية (thyroid Acinar cells) تتم أكسدتها بسرعة بواسطة إنزيم peroxidase لتكوين iodine (9) (14) (12)

$$I^- \xrightarrow{peroxidase(TPO)} I_2$$

ايونات اليود المؤكسدة iodine داخل الخلايا الجريبية ترتبط انزيميا بالحمض الاميني tyrosine ،وهذا يتطلب وجود كل من iodine وانزيم peroxidase(Tpo) او و ثاني اوكسيد الهدروجين H2O2 و الجلوبيولين الدرقيthyroglobulin الذي يحوى الاحماض التيروزينية في مواقع خاصة على جزيئةTg اين يسمح لها باليودنة (11) (13)

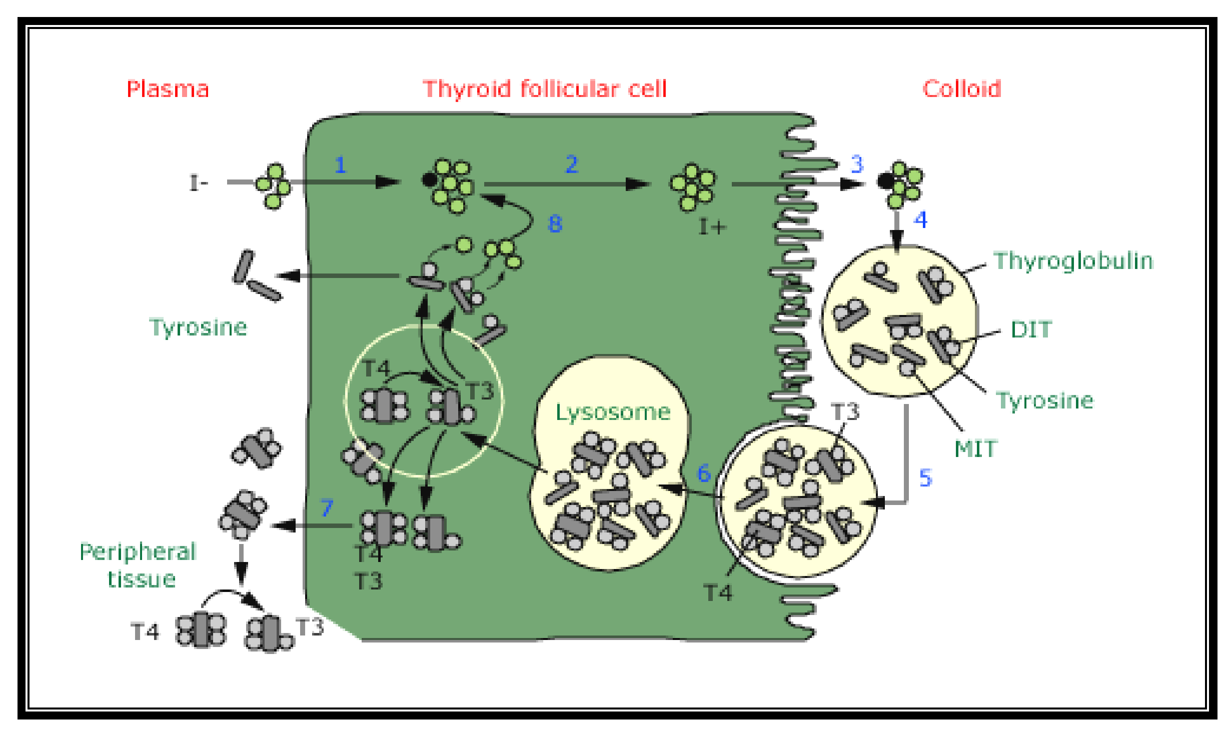
هذه العملية تاخذ مكانها على سطح الزغيبات المتوضعة microrvelli على مستوى الحافة القمية للخلايا الجريبية الدرقية وذلك لتخليق الى تكوين monoiodothyronine (MIT) و diiodothyronine (DIT) (7) حيث ان ارتباط جزئيتين من DIT يؤدي الى تكوين T4 اما ارتباط جزئية DIT مع جزئية MIT فيكون T3 (4)

د/ تخزين و افراز الهرمونات: Storage and release hormones

تخزين كل من T3 و T4 يتم تخزينها في غرواني الجريبات الدرقية كجزء من الجلوبيولينات الدرقية للغدة (7) ، اذ يعتبر الجليكوبروتين هو الاول الذى ياخذ مكانه فى الخلايا الدرقية اين يمكن للانزيمات الليزوزومية ان تحرر iodothyronine لافرازه فى المجرى الدموى .(42) (3)

تعتبر ظاهرة اطلاق الهرمونات الدرقية معقدة والتى تبدا بشكل سريع تتم تحت تاثير TSHوهو الهرمون المحفز لافراز (المنبه) الهرمونات الدرقية بواسطة تكوين ارجل كاذبة تغمر قطرات الغرواني التى تعبر الخلية بواسطة البلعمة فى نفس التوقيت الذى يتم فيه انصهار الليزوزومات مع قطرات الغروانى و ذلك لتشكيل الليزوزومات البلعمية phagolysosomes و التى تعتبر فزيولوجيا منشطة لتحرير انزيمات هدم البروتينات proteases (4) (11) **(شكل 2)** و

ان فعل انزيم البروتياز على الغروانى يؤدى الى انحلال الجلوبيولين الدرقى و انطلاق يودنة tyrosine و كذا DIT و MIT التى سرعان ما تنحل لتحرر iodide و بالتالى يتخلى كل من T3 و T4 عن الخلايا الجربية و يدخل المجرى الدموى لتوزيعها الى الانسجة المستهدفة(5) .



شكل 2 : مراحل التخليق الحيوي للهرمونات الدرقية.

2-2 الهرمونات الدرقية في المجرى الدموي : Thyriod hormones in circulation

الهرمونات الدرقية لا تذوب في الماء و بالتالى كى تتم عملية انتقالها ضمن الدم يجب ان ترتبط ببروتينات بلازمية (5)(40).

في حالة T4 فقط 0.03% من الهرمون المتواجد في المصل يكون حرا اما بالنسبة لـــ T3 فيكون 99.7% منه مرتبط بالبروتين و 0.3% يكون حر (11)

اغلبية القطفات لكل من T3 و T4 ترتبط مع tyroscine binding globulin (TBG) (35) اما الحامل البروتينى الثانوى لهرمون T4 فى المجرى الدموى فيتمثل فى tyroxine binding (TBPA) prealbumin (40) ، اما Albumin فيرتبط مع كل من T3 و T4 بضعف شديد اذ يبلغ معدل الارتباط مع T4 تقريبيا 0.03% و0.3% من T3 يدور بشكل غير مرتبط او حر و فى هذه الحالة يعتبر الهرمون الحر فقط من الناحية الوظيفية نشطا (7) (12) .

2–3 استقلاب الهرمونات الدرقية : Metabolisme of thyroid hormones

تفرز الغدة الدرقية T4 بكمية اكبربالمقارنة مع T3 وكذلك لا يوجد اي دليل يوضح بان الهرمون T4 يتحول الى T3 داخل الغدة الدرقية لكن T4 ينزع منه اليود ليصبح T3 في أنسجة أخرى (4). الانزيمات المتخصصة في نزع اليود من T4 و تحويله الى T3 هو 5'–deiodininases هناك نوعين منه 5'–deiodinase type I يوجد في الكبد و الكلية و العضلات وفي الكريات الدموية و يحتوي على السيلينيوم كمرافق انزيمي ، اما 5'- deiodinasc type II فيوجد في المخ و الغدة النخامية كما هو موضح فى الجدول رقم (1)(11)(10) كما تتواجد انواع اخرى انزيمية نازعة لليود deiodinase enzyme من بين هذه الانواع 5'–deiodinase الذي يقوم بنزع اليود فى الموقع 5 من الحلقة (inner ring position) حيث يقوم بتحويل T4 الى r T3 (**شكل 3**)كذلك يقوم هذا الانزيم بنزع اليود فى الموقع 5 من حلقة هرمون T3 و يؤدي ذلك الى تكوين هرمون T2 - 3,3' (11) معظم الهرمونات الدرقية T4 و T3 يحدث لها نزع اليود كما يمكن ان يحذف منها المجموعة الامينية deamination اوالمجموعة الكربوكسيلية decarboscylation او تحدث لها عملية اكسدة فعلى سبيل المثال الاكسدة النازعة للمجموعة الامينية (oxidative deamination) لكل من T4 و T3 تؤدي الى تكوين tetraiodothyroacetic acide(tetrac) و(triac) triiodothyroacetic 3,5,3'–acid (7) و يعتبر كل من tetrac و triac اسرع في زيادة استهلاك O_2 فى الانسجة المعزولة ،لكن الدلالة البيولوجية لهذه الميتابوليزمات (نواتج الهدم) لا يزال غير معروف (4)

جدول-1- مميزات الانزيمات النازعة لليود للجرذ .

	Type I (5'D-I)	Type II (5'D-II)	Type III (5D-III)
Deiodination Site	Non-selective; inner and outer ring	Selective; outer ring	selective; inner ring
Tissue Localization	high activity in *peripheral* tissues; low activity in *CNS*	CNS, BAT, pituitary	CNS, placenta, skin
Reactions Catalyzed	all iodothyronines (periphery) $rT_3 \rightarrow 3,3'T_2$ (CNS)	$T_4 \rightarrow T_3$ (*activation*) $rT_3 \rightarrow 3,3'T_2$	$T_3 \rightarrow 3,3'T_2$ $T_4 \rightarrow rT_3$ (*deactivation*)
Substrate Preference	rT_3	T_4	$T_4 = T_3$

شكل رقم-3- يوضح ميتابوليزم T4و نواتجه الاستقلابية .

4-2 فعل الهرمونات الدرقية : Action of the thyroid hormones

التاثير الرئيسي لهرمونات الغدة الدرقية يتمثل في زيادة سرعة الاستقلاب الاساسي (القاعدي) basal métabolic rate(BMR) (9) وهذا يضمن الزيادة في ميتابوليزم الكربوهيدرات و الزيادة في تخليق وحركة وهدم الليبيدات كذلك تحفيز تخليق البروتينات ، ولهذا السبب فان ننسى ان الهرمونات الدرقية مهمة جدا لعملية النمو الطبيعي و تطور الجهاز العصبي المركزى CNS (S)(16) .

تلعب الهرمونات الدرقية العديد من الادوار من خلال تاثيرها المعتمد على الجينات او غير المعتمد على الجينات (genomic and non genomic action)، الميكانيزمات الجزيئية غير المعتمدة على نسخ الجينات لازالت غير مفهومة كليا مثل التبدلات الداخل خلوية للكالسيوم ca++و التغيرات فى انشطة البروتين كيناز kinase او تحور التنفس الميتوكندرى الذى يعتبر ضيق المجال كما انه يكشف عليه خلال عدة دقائق بعد العلاج بهرمون T3 وياخذ مكانه فى وجود تثبيط تخليق RNA ،على العكس من ذلك التاثيرات الجينية بما فى ذلك تنظيم نسخ الجينات يمكن الكشف عنها بعد عدة ساعات و يمكن تبيانها على مستوى اغلبية التغيرات الخلوية و التى يمكن ملاحظتها بعد المعاملة بـــT3 (15)

ترتبط هرمونات الغدة الدرقية بمستقبلات خاصة متواجدة فى النواة ، هناك عدة مستقبلات هرمونية وظيفية اهمها α،(B1،B2،B3) المستقيلات من نوع α و B1 وB3 موجودة فى غالبية الانسجة لكن المستقبلات من النوع B2 نجدها فقط في الغدة النخامية وتحت السرير البصري كل مستقبل له مركز رئيسي يرتبط بـــ ADNوجهة كربوكسيلية لربط T3 و مراقبة النسخ ، وذلك عن طريق الارتباط بمواقع خاصة في الكروموزوم تسمى thyroid responceElements (TRE) ، هذا المعقد له تاثير تحفيزي يكمن في تنشيط الجينات ، وانتاج RNAm وعدة إنزيمات و بروتينات بنيوية (11) (3) (16)

5-2 تنظيم افراز الهرمونات الدرقية : Regulation of thyroid secretion

تكون وظيفة الغدة الدرقية تحت مراقبة الهرمونات المحفزة لافراز الهرمونات الدرقية TSH (thyroid stimulating hormone) المفرزة من الفص الامامية للغدة النخامية(36).

يحفزTSH العديد من مراحل انتاج T4 وT3حيث يزيد من قيط اليود وتوضع الجلوبيلينات الدرقية Tg داخل الحويصلات الدرقية وكذا تحفيز عملية جرع (pinocytotic) Tg (9) (39) يمارسTSH تاثيره من خلال تنشيط Adenyl cyclase في الغشاء الخلوي وهذا يؤدي الى زيادة انتاج AMPc الرسول الثاني و الذي يحفز العديد من الحوادث البيوكميائية المذكورة سابقا (17) تركيز كل من T3 و T4 في البلازما يزيد من افراز thyrotrophin releasing factor (TRF) من تحت السرير البصري وهذا ما يسمى حلقة التثبيط العكسي الطويلة(llong feed back contro loop) (9) (7) .

6-2 الافرازات الدرقية غير المحببة

Anapropreate secretion of thyroid hormones

- **فرط الدرقية وكيفية علاجه: Hyperthyroidism and it treatment**

فرط الدرقية هو عبارة عن أعراض إكلينيكي ة تظهرعندما تكون الأنسجة معرضة إلى كميات مرتفعة من هرمونات الدرقية ، في معظم الحالات هو ناتج عن فرط فى نشاط الغدة الدرقية (2) (3).

***أسباب فرط الدرقية (الدراق السام toxic goitre)الانسمام الدرقىthyrotoxicosis و داء غريفز grave disease**

يزداد حجم الغدة الدرقية لدى أغلبية الأشخاص المصابين بفرط و ذلك بمرتين إلى ثلاث مرات أكثر من حجمها السوي، نتيجة انطواء الخلايا الجريبية إلى داخل جريباتها وزيادة التنسج وزيادة عدد الخلايا أكبر من زيادة حجم الغدة الدرقية نفسها،كما بينت دراسات قبط اليود المشع أن إفراز الهرمونات الدرقية تزداد من بـــ 5 إلى 15 مرة أكبر من كميتها عن الحالة العادية . (17)

- **داء غريفز: Gaves disease**

يمثل هذا الداء 99% من حالات فرط الدرقية التي تصيب 1% من السكان البالغين وذلك بنسبة 2% للإناث و نسبة 0.2% من الذكور. هذا المرض هو ناتج عن أمراض المناعة الذاتية حيث يلاحظ تواجد أجسام مضادة موجهة ضد مستقبلات TSH على مستوى الغدة الدرقية اذ يتمثل دور هذه الأجسام المضادة في تحفيز هذه المستقبلات وبالتالي تنشيط كل من مراحل تخليق وإفراز الهرمونات الدرقية (5) .

هذه الأجسام المضادة تدعى بـــ Thyroid Stimulating Antibody (TSAB) أو Immunoglobulin (TSI) ، كذلك هناك نوع أخرمن فرط الدرقية يكون ناتج عن ورم (Adenoma) الذي يؤدي إلى تطور نسيج الغدة الدرقية وبالتالي إفراز كمية كبيرة من الهرمونات الدرقية (17).

العقاقيرالمضادة للدرقية : Antithyroid drugs

اغلبية العقاقير التى تستعمل كمضادات الدرقية تتمثل فى thiocyanate،propul thioracil، carbimazole وتركيز عالي لليود العضوي لكن طريقة تأثير كل مركب من هذه المركبات يختلف عن الآخر يمكن توضيحها فى مايللى (17) .

- **التخفيض من عملية اصطياد اليود المتسببة بواسطة أيونات Thiocyanate :**

إن نفس المضخات النشطة الناقلة لايونات اليود الى الخلايا الجريبية يستطيع نقل أيون Thiocyanate ، Perchlorate و nitrate ومنه فان إعطاء أحد المكونات السابقة وبكميات كبيرة يمكن ان يؤدى يؤدي إلى التثبيط التنافسي لنقل اليود باتجاه الخلايا ، استعمال هذه المكانيزمات التثبيطية المعتمدة على الأيونات السابقة الذكر يؤدي إلى كبر حجم الغدة الدرقية أو ما يسمى بالدراق (Goiter) لأن Thiocyanat لا يستطيع وقف إنتاج الجلوبين الدرقي Tg وانخفاض تركيز

الهرمونات في الدم يؤدي إلى تحفيز إفراز TSH الذي يرتبط بمستقبلاته على الغدة الدرقية ويستمر في زيادة تخليق Tg وبما أن التثبيط العكسي عن طريق كمية T3 و T4 غير ممكن فان الغدة الدرقية تستمر خلاياها في التنسج ويزداد حجمها (19) ،(17) (4) .

- **كبت إنتاج الهرمونات الدرقية عن طريق Propylthioracyl (PTU) :**

تقوم الـــ PTU و(MMI) methimazol بتثبيط إقتران اليود بالـــ Tg وكذلك تخليق Tg بالإضافة إلى قدرة PTU وليس MMI على تثبيط تحويل T4 إلى T3 (8) ،(7) .

- **الإنقاص من نشاط وحجم الغدة الدرقية عن طريق Iodides أيونات اليود:**

الزيادة الفارماكولوجية لجرعة اليود فى البلازما بـــ 100 مرة أكبر من الحالة العادية يؤدي الى تثبيط أيدنة حمض التيروزين لكن تؤدى الى نقص في زيادة مخزون Tg ، اليود يثبط افراز الهرمونات بواسطة ميكانيزمات غير مفهومة لحد الآن (18) لأن ارتفاع تركيز اليود يخفض جميع مراحل نشاط الغدة نوعا ما وبالتالي ينقص حجم الغدة الدرقية وخاصة إنقاص حجم الدم المتدفق إليها.

لذلك فان المرضى قبل خضوعهم لاستئصال الغدة الدرقية يعاملون فى البداية باليود لمدة 2 إلى 3 أسابيع حتى تنقص الغدة في الحجم وينخفض التدفق الدموي لها وذلك لتجنب الآثار الجانبية للجراحة و بخاصة المشاكل المتعلقة بالتدفق الدموي (17) .

- **نزع جزء أو جل الغدة الدرقية: Removal of part or all the thyroid**

ويتم ذلك عن طريق التدخل الجراحي أو باستعمال اليود المشع الذي ينفذ اختياريا إلى الخلايا الجريبية ويؤدي إلى تدميرها (2) (8) .

- **قصور الدرقية وعلاجه: Hypothyroidism and its treatment**

قصور الدرقية قد يكون بسبب مرض الغدة نفسها ويسمى في هذه الحالة قصور درقي أولي(primary hypothyroidism) أو قد يكون ناتج عن نقص التحفيز من الغدة النخامية ويسمى قصور درقي ثانوي (secondary hypothyroidism) وإما ان يكون ثالثي tertiary ناتج عن خلل تحت السرير البصري وهذا نادر جدا (3) .

إن هرمونات الغدة الدرقية مهمة جدا في مرحلة النمو ولذلك فان النقص في تركيزها عند الأطفال يؤدي إلى تخلف ذهني غير قابل للإصلاح (critinism) والذي يصاحب 1 من 4000 حالة ولادة (5) .

إن المسبب الرئيسي لقصور الدرقية هو داء هاشيموتو Hachimoto disease وهو عبارة عن خلل في المناعة الذاتية (المناعة التي تخرب الغدة ليست التي تحفزها) حيث أن وجود خلايا وسبطية ذات استجابة مناعية cell mediated immune respense تؤدي إلى تخريب الحويصلات الجريبية كما تقوم هذه الخلايا المناعية بإنتاج أجسام مضادة ترتبط بمستقبلات TSH وتقوم بكبحها ، ولوحظت هذه الأجسام المضادة عند 80% من الحالات المصابة بهذا الداء الذي يترصد 1% من السكان أغلبهم نساء (5) (2) .

- **الدراق الغرواني المستوطن: Endemic colloid goiter**

يرتبط اسم Goiter بزيادة حجم الغدة الدرقية لأن النقص في إنتاج الهرمونات الدرقية لا يوقف إنتاج Tg وكذلك الغدة النخامية تستمر في إفراز TSH ويزداد الغرواني في الغدة وبالتالي يزداد حجمها من 10 الى 20 مرة أكبر من الحجم العادي (17) .

- **الدراق الغرواني اللاسمي الغامض : Idiopathic non toxic colloid goiter**

يتميز بزيادة حجم الغدة الدرقية كما يحدث في الدراق الغرواني المستوطن لكنه يحدث للاشخاص الذين لا يعانون عوز في أخذ اليود الغذائي، وقد يكون لدى هؤلاء المرضى إفراز عادي للهرمونات الدرقية لكن يحدث كبح لافراز هذه الهرمونات كما حدث في الدراق الغرواني المستوطن (17) .

- **علاج قصور الدرقية: Treatment of hypothyroidism**

إن الهدف من معالجة القصور الدرقي هو استعادة الحالة الدرقية العادية لنشاطها (7)، فإذا كان مسبب القصور هو نقص اليود فإن إعطاء اليود بكميات معقولة يؤدي إلى استعادة إفراز الهرمونات الدرقية الى الحالة الطبيعية (5).تعتبر إذا أغلبية التعويضات عن إفرازات الغدة الدرقية الطبيعية هي عبارة عن هرمونات مصنعة مثلlevothyroxine الصودي الذى يعوض T4 و liothyronine الصودي الذى يعوض T3، أو مزيج منها(7) .

II–الإجهاد التاكسدى و الغدة الدرقية Stress oxidative and Thyroid gland

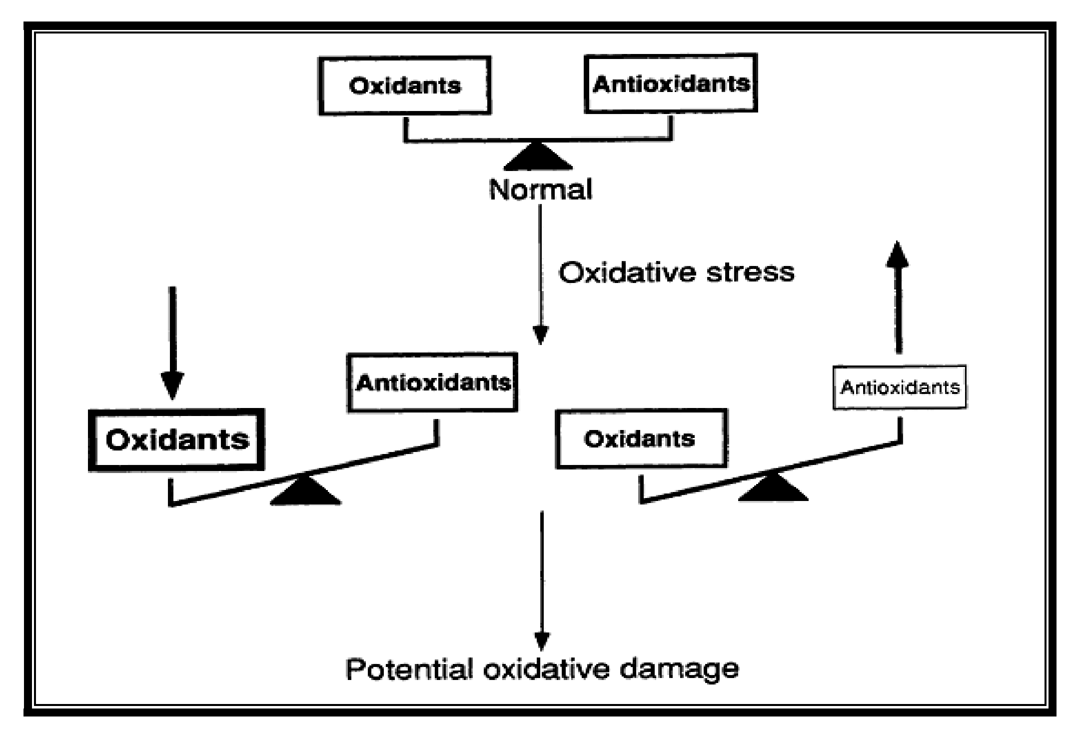
II -1الاجهاد التاكسدى و مضادات الاكسدة

1– مقدمة : Introduction

يعتبر الاكسجين O2 غاز ضرورى لاستمرارية الحياة اذ يتحول عادة عبر السلسلة التنفسية الى ماء وذلك من اجل انتاج الطاقة على شكل ATP الضرورية لكافة انشطة الخلية. غير ان عمل الميتوكندريا ليس على الدوام مثاليا لانه من 2 الى 5% من الاكسجين المتنفس يتحول الى انواع اكسيجبنية نشطة او مايسمى بالانواع الاكسيجينية النشطة ROS(reactive oxygene spaces) . ففى الحالات العادية يكون انتاج ROS ضئيلا و تحت الرقابة الخلوية بانظمتها المضادة للتأكسد وعندما تعجز هذه الانظمة عن تعديل نشاط هذه الانواع الجذرية يحدث ما يسمى بالإجهاد التاكسدى الذى يكون السبب فى تفاقم العديد من الحالات المرضية .

2- تعريف الاجهاد التاكسدى : Definition of stress oxidative

يعرف الاجهاد التاكسدى على انه خلل فى التوازن بين النظام الدفاعى المضاد للتاكسد و انتاج الجذورالحرة الاكسيجينية , حيث ترجح الكفة لهذه الاخيرة(شكل4)(52) (44)(106)(107) هذا الخلل له عدة اسباب من بينها الانتاج الداخلى المكثف لعوامل مؤكسدة ذات طبيعة التهابية , او عن عوز غذائى فى مضادات التاكسد و حتى التعرض الى عوامل محيطية مؤكسدة مثل التدخين ، الكحول ، الادوية ، الاشعة جاما δ و الاشعة فوق البنفسجية ، مبيدات الحشائش ، غاز الاوزون و المعادن السامة (43) هذا الخلل بين النظام المضاد للاكسدة و الانتاج الزائد للجذور الحرة الاكسيجينية يحدث تلف بيوكميائى فى خلايا العضوية و ذلك على المستوى الجزيئى , كايصابات بروتينية ، حدوث كسور على مستوى الـــ ADN وبالتالى خلل فى نقل المعلومة الوراثية , كما بينت الدراسات التجريبية ان حالة الاجهاد التاكسدى تساهم فى زيادة سرعة قصر النهايات الطرفية للكروموزومات مما يعجل الموت الخلوى apoptos (54) و كذلك اضطربات على مستوى الاغشية الخلوية البيولوجية نتيجة فوق الأكسدة الليبيدية (256) و تكون هذه الاعطاب في الغالب غير قابلة للتصليح (43) .



شكل رقم 4 :الاجهاد التاكسدى.

3- المنشأ:

فى الحالة العادية ان انتاج الجذور الحرة يكون بكميات ضئيلة حيث تستعمل كوسائط نسيجية (54) ولقد اكدت الدراسات ان الخلايا فى وسط الزرع تطور نظاما للتواصل لاتستعمله ابدا فى الحالة العادية يستدعى وجود الجذور الحرة كوسائط لنقل الاشارة (54) او بقايا لتفاعلات طاقوية او دفاعية ، وهذا الانتاج الطبيعى يخضع لمراقبة الانظمة المضادة للتاكسد ، اذا عادة ما يكون هناك توازن بين كفة الانتاج و القضاء على هذه الجذور الحرة (72) أما إذا حدث خلل مهما كان سببه سواء الزيادة في إنتاج الجذور الحرة أو النقصان في الأنظمة المضادة للتأكسد أو العكس يدل ذلك على حدوث إجهاد تؤكسدي stress oxidative.قد يكون سببه التعرض للأشعة أو نتيجة حالة إعادة التزود بالأكسجين ischémies /reperfusions او نتيجة عوز غذائي لأحد أو بعض مضادات التأكسد ذات المصدر الغذائي مثل الفيتامينات و المعادن المأخوذة من الغذاء . وأخيرا نتيجة خلل جيني يسبب عدم تخليق بروتينات و إنزيمات ضرورية للنظام المضاد للتأكسد (43) .

II- 2 النظام المؤكسد و مضادات التاكسد :

1 الجذور الحرة البيولوجية :

1-1 تـــعريف :

الجذور الحرة هى انواع كميائية (ذرة او جزيئة) تبدى الكترون او عدة الكترونات حرة على مدارها الخارجى (52)(72) هذه الجذور الحرة تكون مشتقات اكسيجينية ROS (radical oxygéne species) مثل $O_2^{\cdot}$ (superoxide anion radical) و $^{\cdot}OH$ (hydroxyl radical) (75) او مشتقات لذرات اخرى كالازوت RNS(radical nitrogene species) كما هو موضح فى الجدول رقم 2 . هناك انواع اخرى مشتقة من الاكسيجين تسمى بانواع اكسيجينية نشطة ، مثل الاكسجين المفرد $^1o_2$ وثانى اكسيد الهدروجين H_2O_2 (72) او ثانى اوكسيد الازوت ONOOH (nitroperoxide) , هذه الانواع ليست بجذور حرة لكنها انواع اكسيجينية نشطة و يمكن ان تكون بوادر للجذور الحرة (43)(61)(80) .

الجدول رقم- 2- الانواع الاكسيجينية النشطة .

Reactive Oxygen Species

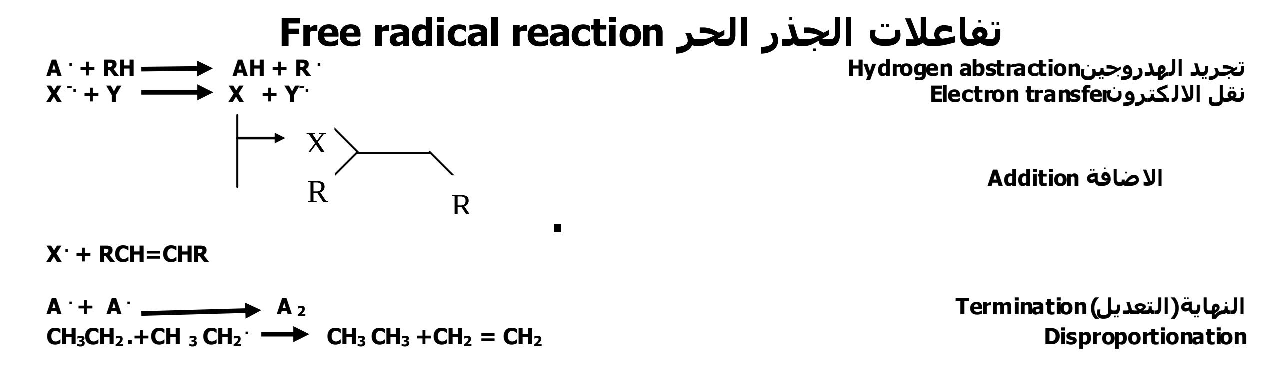
Species	Common name	Half-life (37°C)
$HO^{\bullet}$	hydroxyl radical	1 nanosecond
$HO_2^{\bullet}$	hydroperoxyl radical	unstable
$O_2^{\bullet -}$	superoxide anion radical	enzymatic
$^1O_2$	singlet oxygen	1 microsecond
$RO^{\bullet}$	alkoxyl radical	1 microsecond
$ROO^{\bullet}$	peroxyl radical	7 seconds
$NO^{\bullet}$	nitric oxide radical	1-10 seconds
H_2O_2	hydrogen peroxide	stable
HOCl	hypochlorous acid	stable

R = lipid, for example, linoleate

*** مميزات التفاعلات الجذرية :**

هنالك خمسة تفاعلات قاعدية مميزة للجذور الحرة البيولوجية يمكن توضيحها فى الجدول الموالى ، هذه التفاعلات التى تصل الى الجزيئات البيولوجية الفعالة كالـــ DAN ، البروتينات و الليبيدات كنتيجة عن الوسط الهوائى الذى نعيش فيه .(44)

جدول 3 : مميزات التفاعلات الجذرية.



تفاعلات الجذر الحر Free radical reaction

Reaction	
$A^{\cdot} + RH \rightarrow AH + R^{\cdot}$	Hydrogen abstraction تجريد الهدروجين
$X^{\cdot-} + Y \rightarrow X + Y^{\cdot-}$	Electron transfer نقل الالكترون
$X^{\cdot} + RCH{=}CHR$	Addition الاضافة
$A^{\cdot} + A^{\cdot} \rightarrow A_2$	Termination النهاية(التعديل)
$CH_3CH_2^{\cdot} + CH_3CH_2^{\cdot} \rightarrow CH_3CH_3 + CH_2{=}CH_2$	Disproportionation

1–2 المصادر الخارجية للجذور الحرة :

يمكن ان تتكون نتيجة عوامل بيئية , كتلوث الهواء الذى يكون سببه التدخين و العديد من المنتجات الكميائية ، الاشعة فوق البنفسجية او نتيجة التلوث بالمعادن الثقيلة او عوز غذائى (260) (65)

1–3 المصادر الخلوية للجذور الحرة :

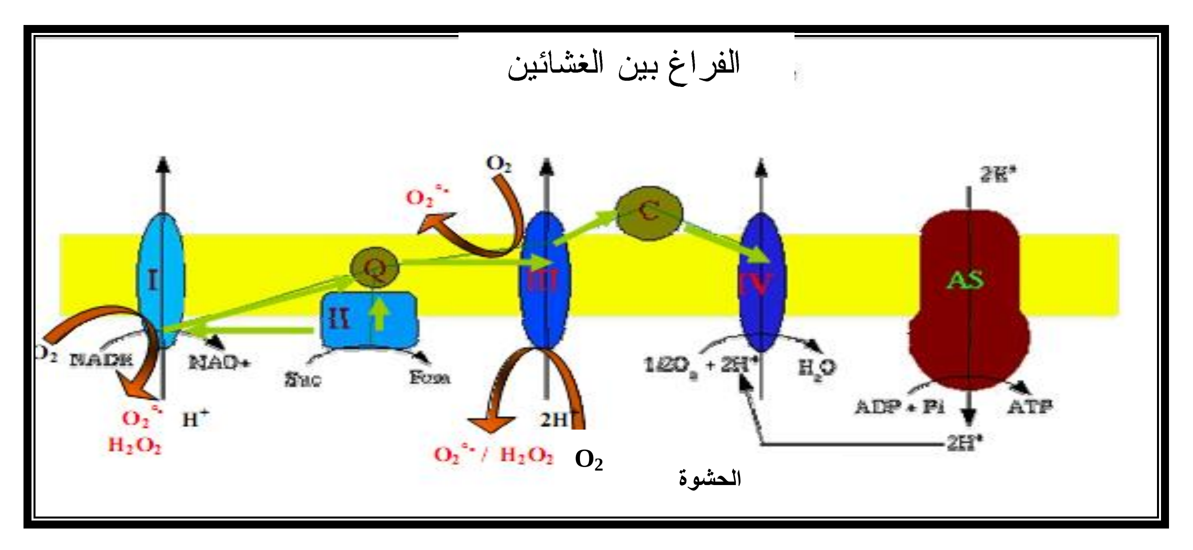
يمكن للجذور الحرة ان تنتج تحت تاثير عامل فزيائى مثل الاشعة او تفاعلات كميائية خاصة انزيمية حيث ان كل تفاعل يدخل فيه الاكسجين و يكون هناك نظام مرجع قادر على نقل الالكترونات يمكن ان يحرر جذور حرة . (57)

يمكن للانواع الاكسيجينية االنشطة ROS ان تتكون فى العدبد من المراكز الخلوية وك العديد من الانزيمات التى تنتج $O_2^{\cdot}$ مثل NADPH oxidase المتمركز فى اغشية الخلايا البالعة (77) و كل من xanthine oxidase و aldhyd oxydase و السيتوكروم P450 و سلسلة النقل الميتوكندرية (76).

1.3.1 نظام نقل الالكترونات الميتوكندرى : Mitochondrial electron transport

عرفت الميتوكندريا بقدرتها على انتاج الجذور الحرة الاكسيجينية من تحت الوحدات الميتوكندرية submitochondrial particals (شكل5) (55) اذ بينت الدراسات ان 2% من الاكسجين

المستهلك فى الميتوكندريا يتحول الى ROS (44) ويتطلب ارجاع الاكسجين الى جزيئة ماء فى المتوكندرى نقل 4 الكترونات عبر السلسلة التنفسية ، بحيث يكون مصدر الالكترونات المنقولة هو NADH أو succinate الى المعقد **I** و المعقد **II** على التوالى لسلسلة النقل الالكترونى ، يستقبل ubiquinone (coenzyme q or uq) الالكترونات من المعقد **I** (NADH dehydrogenase) والمعقد **II** (succinate dehydrogenase) فيرجع الى ubisemiquinone و ubiquinol ثم ينقل الالكترونات الى المعقد **III** هو سيتوكروم مرجع reductase ، ثم تنتقل الى المعقد **IV** و هو عبارة عن سيتوكروم مؤكسد و اخيرا تصل الى الاكسجين الذى يرجع فى وجود بروتونات الهدروجين لتكوين جزيئتى ماء ، و يحدث ان تكون النواقل الالكترونية فى السلسلة التنفسية الميتوكندرية غير دقيقة مما يسبب ارجاع الـــ **O2** الى **$O_2^{\cdot}$** الذى تحدث له عملية اضافة (dismutation) لجزيئة **$O_2^{\cdot}$** اخرى لتشكيل H_2O_2 فى وجود مصدر للبروتونات (46) (48)



شكل 5 : مواقع تشكل الجذور الحرة عبر معقدات السلسلة التنفسية .

2.3.1 البيروكسيزوم : Peroxisome

يعتبر البيروكسيزوم ثانى اهم مصدر لانتاج الجذور الحرة الاكسيجينية الناتجة عن الاكسدة من النوع B للاحماض الدهنية تحت تاثير monoamidoxidase (47) ، و تفاعلات ازالة السمية خاصة فى الكبد و الكلية (173) ينتج عنها وتحرير H_2O_2 الذى يعتبر مادة تفاعل لإنزيم الكتلاز المتواجد بكمية عالية فى بيروكسيزوم ، هذا و لايخلوا عمل انزيم الكتلاز من بعض النقائص المسببة لتحرير H_2O_2 (48) (76).

3.3.1 الخلايا البلعمية :Phagocytes

عندما تحفز الخلية البالعة يزداد استهلاكها للاكسيجين وعن طريق انزيم NADPH oxidase يتم تحويل هذا الاكسيجين الى جذر فوق الاكسيد $O_2^{\cdot}$ ، كذلك يتم انتاج فوق اوكسيد الهيدروجين H_2O_2 و الذى يتحول الى حمض hypohalous عن طريق انزيم myeloperoxidase العشائى (44) و بالتالى فان انتاج هذا الكم الكبير من الجذور الحرة يؤدى الى تحفيز النشاط ضد الانتانى للخلية البالعة مما يساعدها فى القضاء على البكتيريا، كما يتكون $NO^{\cdot}$ فى الخلايا العصبية و الخلايا الجريبية وفى الخلايا البالعة الكبيرة (macrophage) ،حيث ان تشكيل $NO^{\cdot}$ فى الخلية البالعة يكون بالقرب من مركز تكوين $O_2^{\cdot-}$ و بالتالى يتشكل (peroxynitrite) $ONOO^-$ الاكثر نشاطا (43) اغلبية الابحاث التى تتعلق بعملية البلعمة تم اجراؤها على الخلايا المتعادلة neutrophils و الخلايا وحيدة النواة monocytes و الحامضية oesinophil و المكروفاج حيث لوحظ عتد هذه الخلايا زيادة استهلاك الاكسجين مع بداية تشكيل phagosome يؤدى الى تحفيز معقد DADPH+H و تحوله+NADP هذا يؤدى الى ارجاع الـــO_2 الى $O_2^{\cdot-}$(55).

$$NADPH + 2O_2 \longrightarrow DADP^+ + H^+ + 2O_2^{\cdot-}$$

يستعمل الـــ $O_2^{\cdot-}$ فى الخلايا المتعادلة للقضاء على البكتيريا لان $O_2^{\cdot}$ داخل البكتيريا يثبط عمل الكثير من الانزيمات الحاملة لمجموعة {Fe–S} فيتحرر Fe^{2+} و بوجود H_2O_2 يتم تكوين جذر الهيدروكسيل $OH^{\cdot}$ بواسطة تفاعل فونتن **Fenton reaction** كالتالى :

$$Fe^{2+} + H_2O_2 \longrightarrow Fe(III) + OH^- + {}^{\cdot}OH$$

اما H_2O_2 ينتج عن عملية الاضافة dismutation كالتالى بواسطة انزيم الـــ superoxide dismutase (SOD) :

$$2O_2^{\cdot-} + 2H^+ \longrightarrow H_2O_2 + O_2$$

كذلك تنتج الخلايا البالعة ($NO^{\cdot}$) بواسطة (NOS) nitric oxide synthase الذى بامكانه قتل الخلايا الغريبة (البكتيرية) بطريقة مباشرة من خلال كبح التنفس الخلوى او غير مباشرة من خلال ارتباط بالجذر الاكسجين و تكوين-ONOO

$$O_2^{\cdot-} + NO^{\cdot} \longrightarrow ONOO^-$$

درجة الحموضة الفيزيولوجية تؤدى الى زيادة بروتونات فى الوسط فيتحول $ONOO^-$ الى ONOOH الذى يعطى بدوره $NO_2^{\cdot}$ و $OH^{\cdot}$: (184)

$$ONOOH \longrightarrow OH^{\cdot} + NO_2^{\cdot}$$

كذلك -ONOO يمكن ان يرتبط بثان اوكسيد الكاربون :

$$ONOO^- + CO_2 \longrightarrow ONOOCO_2^-$$

$$ONOOCO_2^- \longrightarrow NO_2^{\cdot} + CO_3^{\cdot -}$$

تقوم المركبات الناتجة السالفة الذكر بإتلاف الجزيئات البيولوجية و قتل الكائن المجهرى خلايا (50) (44) وهناك الكثير من الجزيئات البروتينية الى تدخل الخلية البالعة اثناء تكوين الحويصلة البلعمية من بينها myeloperoxidase (MPO) الموجود فى حبيبات السيتوبلازم و الذى يكون من 2 الى 5 % من بروتينات الخلايا البالعة المتعادلة و كذلك نجده فى الخلايا وحيدة النوات و يقوم هذا الانزيم فى وجود H_2O_2 بتحويل Cl^- الى(HOCl) hypochlorus و هو عامل قاتل ضد البكتيريا و الفطريات .

$$Cl^- + H_2O_2 \rightarrow OCl^- + H_2O$$

$$OCl^- + H^+ \rightleftharpoons HOCl$$

و يقوم HOCl بطريقة مباشرة او بتكوين Cl_2 باكسدة الجزيئات الكبرى و ذلك من خلال ارتباط الـــ HOCl بالـــ NH2 للـــ ADN و الليبيدات و البروتينات و كذلك السكريات الامنية . (50)

$$HOCl + H^+ + Cl^- \rightleftharpoons H_2O + Cl_2$$

كذلك بامكان الخلايا البالعة انتاج الاكسجين الوحيد وذلك كالتالى(50) :

$$OCl^- + H_2O_2 \rightleftharpoons Cl^- + H_2O + {}^1O_2$$

4.3.1 نواقل الالكترونات الميكوزومية : Microsomal eletron transport system

يتكون غشاء الشبكة الاندوبلازمية من العديد من الانزيمات التى تقوم بازالة سمية المخذرات الذائبة فى الدهون و نواتج ميتابوليزمية سامة اخرى (173)، من بين هذه الانزيمات انزيم السيتوكروم P450 المؤكسد للأحماض الدهنية غير المشبعة اذ ينقل الـــ e^- الى O2 ليتكون الجذر الحر $O_2^{\cdot -}$ ذلك فى عملية اكسدة و ارجاع الادوية (48) كما توجد انزيمات مؤكسدة اخرى تقوم بنقل الالكترونات من NADPH oxidase الموجود فى اغشية العديد من الخلايا الى الجزيئة المستقبلة مما يؤدى الى انتاج ROS (44) و يحدث ان يكون انتاج ROS عامل منظم لوظيفة الشبكة الاندوبلازمية كافراز البروتينات(173) .

5.3.1 نواقل المعادن : Transition metals

يعتبر كل من معدنى الحديد Fe^{+2} iron والنحاس cupper بقدرتهم على تسهيل نقل الالكترونات الى الجزيئات الكبرى كالليبيدات و البروتينات و الـــ ADN ، كذلك لايونات المعادن القدرة على تحليل البيروكسيد العضوى الموجود مما يسبب تلف الانسجة (44)، تقاوم الانظمة البيولوجية هذه الظاهرة من خلال البروتينات المقتنصة للمعادن chelating proteins مثل metallothioneins و ferritin اما الهدف من وجود هذه البروتينات المقتنصة هو المحافظة على تركيز منخفض لهذه المعادن فى البلازما خاصة الحديد iron (Fe^{+2}) ، حيث تتواجد البروتينات المقتنصة له بثلاثة اضعاف كمية تواجده بالبلازما و تتلخص هذه الكفاءة فى عدم وجود ايونات المعادن الحرة فى سوائل الجسم (44) (49) .

6.3.1 NAD(P)H oxydase :

NAD(P)H oxydase هو انزيم غشائى يقوم بارجاع الكترون احادى الى الاكسجين الجزيئى حيث يستعمل NADPH او NADH كمصدر للالكترونات يتواجد هذا الانزيم فى الطبقة الفسفوليبيدية للغشاء السيتوبلازمى ويكون ذو نشاطية ضئيلة مقارنة مع نشاطية هذا الانزيم فى الوحدات التحت خلوية كالاغشية الميكوزومية (174)، نجده خاصة فى الخلايا البالعة حيث يلعب دورا رئيسيا فى الاستجابة المناعية ضد الكائنات المجهرية الغريبة(258)(173)، يقوم NAD(P)H oxydase بتحرير $O_2^{\cdot -}$ فى الوسط الخارج خلوى للخلايا البالعة وفى داخل الخلية للانواع الاخرى الخلوية غير البلعمية (174).

7.3.1 Xanthine oxidase :

يتكون من وحدتين بنيويتين متماثلتين وزنه الجزيئى 300 KD ، يتواجد فى كل الانواع الخلوية ، فى الدم و الخلايا الطلائية الوعائية و بتركيز عالى فى كل من الكبد و الامعاء ،اذ يتواجد بكمية ضئيلة بالجهة الخارجية للغشاء الخلوى و بتركيز مرتفع بمحيط النواة ، Xanthine oxidase انزيم ذائب يحرر ROS من خلال ارجاع Hypoxanthine الى Xanthine و Xanthine الى Acide urique **(174).**

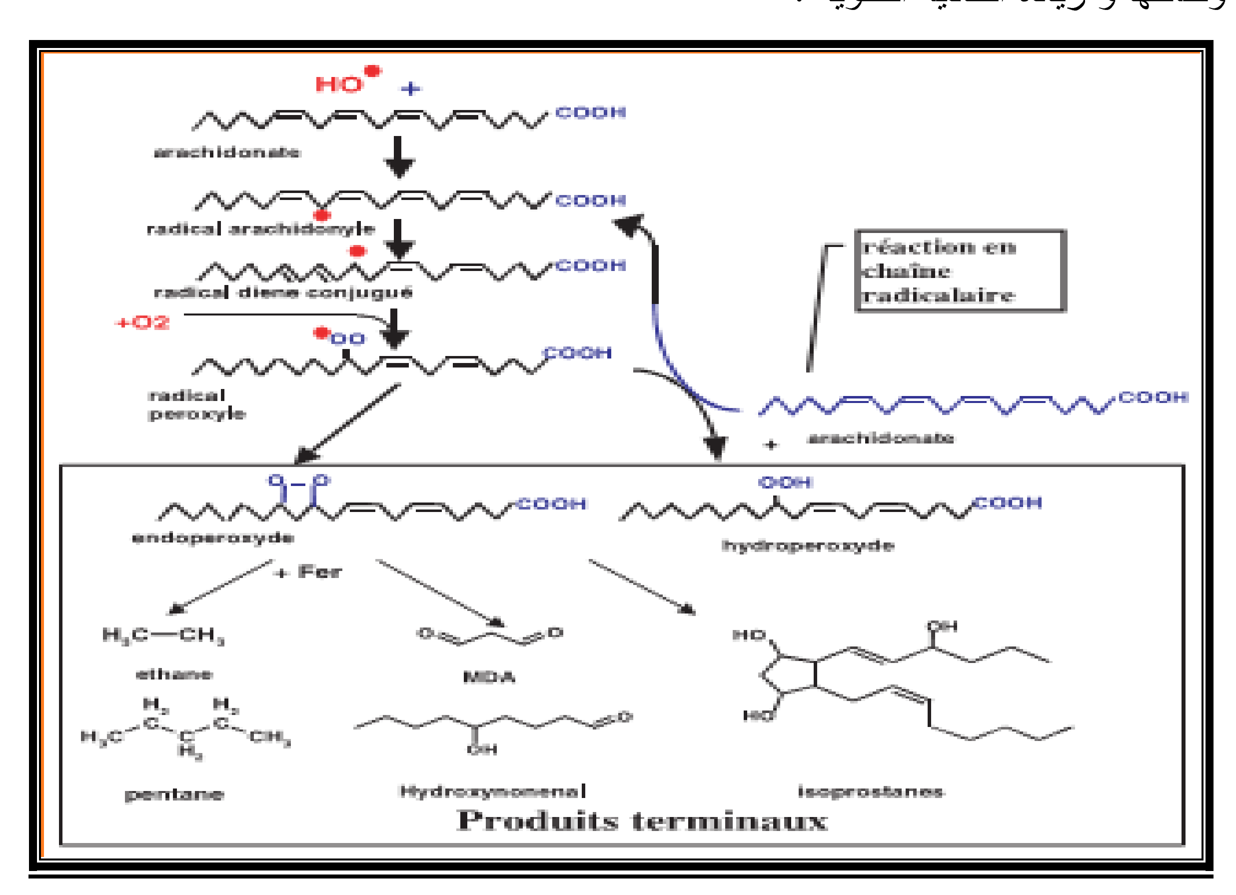
$$\text{Hypoxanthine} \xrightarrow{O_2 \;\to\; H_2O_2} \text{Xanthine} \xrightarrow{O_2 \;\to\; H_2O_2} \text{Uric Acid}$$

4.1 مستهدفات الجذور الحرة : Targets of ROS

تؤدى الزيادة فى انتاج الجذور الحرة الى تلف الجزيئات الكبرى البيولوجية مثل البروتينات و الليبيدات و ADN.

1.4.1 فوق اكسدة الليبيدات : Lipide peroxidation

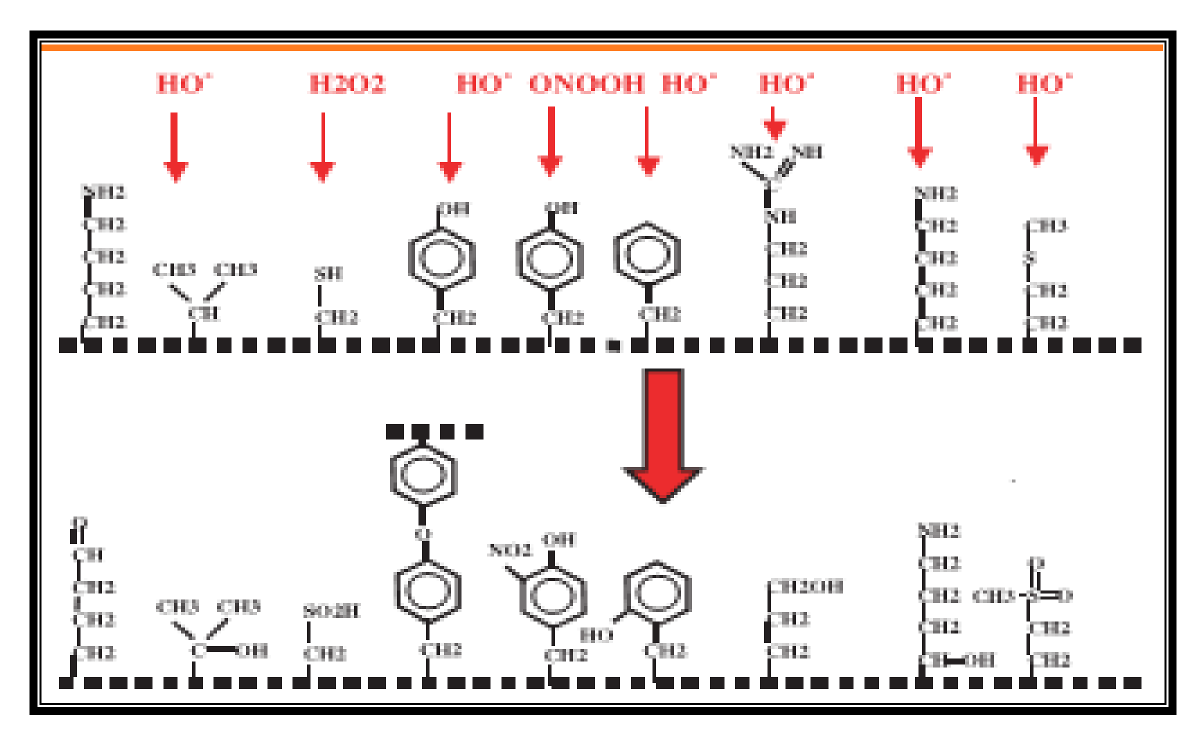
تقوم الجذور النشطة $NO_2^{\cdot}$ و $^{\cdot}OH$ او $O_2^{\cdot}$ و $O_2^{\cdot}$ CCl_3 بأخذ بروتون الهدروجين للاحماض الدهنية غير المشبعة ، ويبقى للكربون الكترون حر ويتفاعل مع الاكسجين الجزيئى كما هو موضح فى الشكل **6** (47) (78) (257). يتكون $ROO^{\cdot}$ (peroxyl radical) و يقوم باخذ الهيدروجين من الحمض الدهنى المجاورله الذى يتحول بدوره الى جذر كربونى $C^{\cdot}$ يتفاعل مع الاكسجين ليعطى جذر البيروكسيل الذى يهاجم الحمض الدهنى المجاور الثالث لكى يستقر (78)(47)(259) و هذا يستمر على طول سلسلة الاحماض الدهنية غير المشبعة (43) و تنتهى هذه الاكسدة الليبيدية بالتقاء جذر مع جذر اخر فيحدث استقرار وينتج عن فوق الأكسدة الليبيدية كل من malondialdehyde ، Alcan ، isoprostanes (47)(260) ان اكسدة الليبيدات تؤدى الى فقد وظائفها و زيادة النفاذية الخلوية .



شكل رقم 6- توضيح لمراحل فوق الاكسدة الليبيدية(43).

2.4.1 اكسدة البروتينات :Proteins oxidation

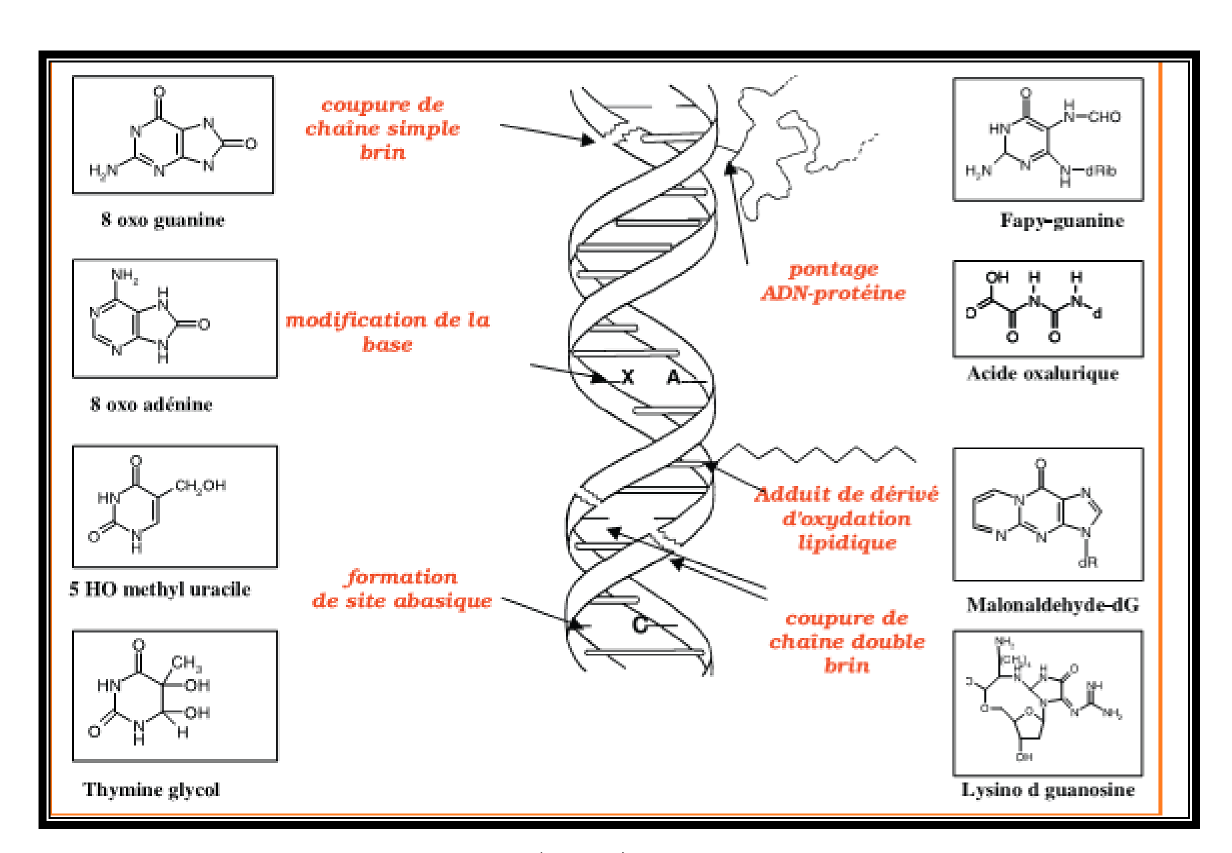
البروتينات الاكثر حساسية لهجوم الجذور الحرة هى تلك الحاملة لمجموعة السلفاهيدريل SH (شكل7) كالكثير من الانزيمات الخلوية و بروتينات النقل التى تصبح مؤكسدة و غير نشطة . قد يشكل الجذر الحر رابطة صلبة غير قابلة للقطع مع الاحماض الامينية الحاملة لمجموعة SH فيتكون جذر حر وسيط هذه الاخيرة اما ان تحدث لها عملية réticulation بتكوين جسور ثنائية التيروزين او يتم قطعها فى حالة الهجوم القوى, هذه البروتينات المتحولة عن طريق الاكسدة تفقد خواصها البيولوجية (43)(48) البيروكسينتريت -ONOO يمكن ان يحول tyrosine الى nitrotyrosine هذه النترزة يمكنها تثبيط عمل البروتين كما يحدث للـ glutamine على العكس من ذلك فان نترزة انزيم SOD يؤدى الى زيادة نشاطه (47) تتفاعل البروتينات الحاملة لمجموعة الهيم (ميوفلوبين ، سيتوكروم C ، هيموغلوبين) مع $O_2^{\cdot}$ و ينتج عن هذا التفاعل تحرير Fe^{2+} و مجموعة الهيم كلاهما يتفاعل مع $O_2^{\cdot}$ ليتكون كل من $RO_2^{\cdot}$, $RO^{\cdot}$ كذلك يقوم الهيم باقتناص $NO^{\cdot}$ و هذا ينقص من مفعوله المضاد للتأكسد و خواصه المضادة للسرطان(56)



شكل 7 : طبيعة التغيرات التي التي تصيب الأحماض الامنية للسلاسل الجانبية للبروتين بعد هجوم الجذور الحرة (43) .

3.4.1 اكسدة الـ ADN: ADN oxidation

تعتبر جزيئة ADN حساسة جدا لهجوم الجذور الحرة الاكسيجينية و بخاصة $^{\cdot}OH$، اذ يعرف H_2O_2 بقدرته على اختراق الاغشية الحيوية و دخول النواة اين يتفاعل مع البروتينات الحاملة للمعادن خاصة الحديد Fe^{2+} و الزنك Zn^{+} فيتحول الى $^{\cdot}OH$ وفق تفاعل الاول (فونتن) اما التفاعل الثانى فيتم بتحفيز الإنزيم النازع للنكليوتيدات neclease enzyme من خلال رفع التركيز الداخل خلوى لشوارد Ca^{2+}، هذه الأخيرة تقوم بالارتباط بـ dependonuclease Ca^{2+} و بالتالي تحفز الإنزيم القاطع للنكليوتيدات الذي يخرب جزيئة ADN (51) (53) يهاجم $^{\cdot}OH$ قاعدة guanine خاصة فيتكون كل من 8-hydroxyguanine بالأكسدة و جذر8-hydroxyguanine بالإرجاع (52) كمايمكن للجذور الحرة مهاجمة الرابطة بين القاعدة الامينية و السكر فيتكون الموقع أحادى القاعدة ، أو بمهاجمة السكر نفسه متسببة في كسر احد أو كلا اذرع ADN ، كذلك تقوم نواتج الاكسدة الليبيدية كالالدهيدات التى تكون جسور على سلسلة ADN من نوع ADNguanine او ان نواتج أكسدة البروتينات الهستونية تشكل إضافات على قواعد من نوع lysinoguanine شكل (**8**) (174).



شكل 8 : تهلكة جزيئة الـADN(43)

3.4.1 تهلكة السكريات : Carbohydrate damage

تحدث تهلكة السكريات من خلال نزع بروتون الهدروجين من الكثير من روابط C-H للجلوكوز و السكروز و لسكريات أخرى فيتكون جذر هيدروكسى الكيلC· (OH)RR هناك طرق أكسدة أخرى لا تعتمد على نزع الهدروجين بل تستهدف المركبات النتروجينية للسكريات و ذلك نتيجة تعرضها لفعل كل من جذر HOCL أو البروم HOBr هذه العمليات تؤدى إلى انكسار السلسلة متعددة السكر (49) ، يمكن للجلوكوز أن يتأكسد في ظروف فسيولوجية في وجود آثار معدنية و ذلك بتحريرcétoaldhydes ، H2O2 و OH· مما يسبب قطع البروتينات و جلكزتها عنتد الارتباط بها ، إن أكسدة الجلوكوز مهمة جدا لدى لمرضى السكري فهي تتسبب في إضعاف جدران الأوعية الدموية و و شبكية العين (43) .

2 النظام المضاد للتأكسد : System antioxidant

يتميز الجسم بوجود نظام دفاعى فعال ضد الانتاج المفرط للجذور الحرة الاكسيجينية و الانواع النتروجينية النشطة ، ان كلمة ضد اكسدة تعنى كل مادة تتواجد فى كمية قليلة مقارنة مع كمية مادة التفاعل الاكسيجينية تقوم بتعطيل او تثبيط اكسدة هذه المواد (61) بحيث تكون نواتج هذا التفاعل غير سامة للعضوية و لا تبدأ التفاعلات الجذرية (256) وفق هذا تستخدم الخلية عدة استراتيجيات ضد الاكسدة التى تستهلك الكثير من الطاقة من اجل مراقبة مستوى الانواع الاكسيجينية النشطة (43) تتغير طبيعة هذه الانظمة المضادة للتاكسد حسب الانسجة و النوع الخلوى , كذلك على المستوى الداخل او الخارج خلوى (256) وبالتالى يمكن تمييز نظامين احدهما انزيمى و الاخر لا انزيمى .

Non-enzymatic antioxidants	Enzymatic antioxidants
Water-soluble	Peroxidases: Glutathione peroxidase (GSH-Px)
Ascorbic acid (vitamin C)	Superoxide dismutase (SOD)
Glutathione	Catalase
Urate	NADPH
Bilirubin	CoQ10
Lipid-soluble	
Alpha-tocopherol	
Alpha-, beta-carotene	
Lycopene	
Zeaxanthin	
Ubiquinol-10	
Minerals	
Selenium	
Zinc	

جدول 4 : النظام المضاد للتاكسد الانزيمى و اللا انزيمى(61).

1-2 النظام الانزيمى : Antioxydant system

يتكون النظام الانزيمى من عدة انزيمات مثل superoxide dismutase (SOD) و catalase و peroxidase لها قدرة القضاء على الجذور الحرة و عدة انواع اكسيجينية اخرى .

1.1.2 الـ Superoxide dimutase (SOD) :

هذا النوع من الانزيمات يقضى على O2 · وتحويله الى جزيئة ماء و جزيئة H_2O_2 (62) هنالك عدة تحت انواع تختلف عن بعضها تبعا للتمركز الكروموزومى الجينى , وتكوينه المعدنى ,و بنيته الرباعية و مكان تواجده الخلوى (43)(75) هناك ثلاثة انواع من SOD مشفرة من قبل ثلاث جينات مختلفة حيث نميز SOD1 الذى يشفر للـــ cupper –zink SOD الموجود فى كل من السيتوبلازم و فى الفراغ بين الغشائين للميتوكندريا و SOD2 الذى يشفر SOD-Mn و الذى يتواجد فى حشوة الميتوكتدريا وSOD المفرز و الذي يتموقع خارج الخلية جدول 5 (45) (63) يتكون الــ SOD من بئر كاره للماء فى مركزه البروتينى اين يدمص O2 · (58) وحسب طبيعة المعدن فى المركز النشط للانزيم امكن تمييز كل من SOD-Mn بالمنغنيز يحمى الميتوكندريا و SOD الحاوى على النحاس و الزنك يحمى السيتوزول (c SOD Cu-Zn) ، الجهة الخارجية للغشاء الخلوى(ec SOD Cu-Zn) و البلازما(pSOD Cu-Zn) (57) .

الجدول رقم-5- تحت انواع انزيم السوبر اوكسيد ديسمتاز (SOD) (63).

	Cu, Zn SOD[b]	Mn SOD[b]	EC SOD[b]
Molecular weight (Da)	33,000	80,000	135,000
Subunits	homodimer	homotetramer	homotetramer
Prosthetic metals[c]	2 Cu^{2+}, 2 Zn^{2+}	4 Mn^{3+}	4 Cu^{2+}, 4 Zn^{2+}
Cyanide	sensitive	insensitive	very sensitive
Subcellular localization	cytosol; intermembrane space of mitochondria; lysosomes	matrix space of mitochondria	extracellular space
Gene localization	chromosome 21	chromosome 6	n.d.

فى الاخير ان نشاط انزيم SOD يعتمد على كمية النحاس المؤخوذة من الغذاء بالدرجة الاولى ثم كمية الزنك بالدرجة الثانية (60) .

$$SOD\text{-}Cu^{2+} + O_2^{\cdot -} \longrightarrow SOD\text{-}Cu^{+} + O_2$$

$$SOD\text{-}Cu^{+} + O_2^{\cdot -} + 2H^{+} \longrightarrow SOD\text{-}Cu^{2+} + H_2O_2$$

$$\text{Bilan: } O_2^{\cdot -} + O_2^{\cdot -} + 2H^{+} \longrightarrow O_2 + H_2O$$

2.1.2 Catalase enzyme (CAT)

يقوم انزيم Catalase بارجاع H_2O_2 مع تحرير جزيئة ماء و اكسجين , و هذا ناتج عن عملية الاضافة لجزيئتين من نفس النوع للـــ H_2O_2 (60) (57).

$$\text{Catalase-}Fe^{3+} + H_2O_2 \rightarrow \text{compowned I} + H_2O$$

$$\text{Compowned I} + H_2O_2 \rightarrow \text{Catalase-}Fe^{3+} + H_2O + O_2$$

$$\text{Billon: } 2\ H_2O_2 \longrightarrow 2\ H_2O + O2$$

يتمركزCatalase بصفة خاصة فى البيروكسيزوم (53) (60) اذ يتكون من اربع تحت وحدات بروتينية كل تحت وحدة بها مجموعة هيم و Fe^{+2} مرتبط بالموقع النشط , كل جزيئة Catalase تكون مرتبطة بجزيئة NAD(P)H حيث ان تفكك تحت وحدات الانزيم يؤدى الى فقد نشاطه (57)

3.1.2 Glutathione peroxidase (GSH-Px) :

يمثل انزيم GSH-Px دون شك اهم الانظمة المضادة للتاكسد , لمقدرته على ازالة سمية H_2O_2 وانواع اخرى مثل hydroperoxides الناتجة عن اكسدة الكلسترول او الاحماض الدهنية

(63) بحيث يحدث تزاوج بين ارجاع و اكسدة مواد اخرى مثل la glutathione و NADH peroxidase و cytocrome C peroxidase و cytocrome C ، يحتوى الانزيم بمركزه النشط على معدن السيلينيوم (64) و يتكون GPx من تحت وحدات بها اربعة ذرات من السيلنيوم و منه نميز اربعة تحت انواع وجد بالبلازما و يرمز له بـــ (pGPx) و GPx بالسيتوزول يرمز له (cGPx) ، وGPx وجد على مستوى الغشاء الخلوى يرمز له (PH GPx) و هناك GPx خاص بالخلايا الهضمية يرمز له بـــ (GI GPx) (57) (65).

$$\mathbf{GIGPx > PHGPx > pGPx = cGPx}$$

$$\mathbf{ROOH + GPx\text{-}Se^{-} + H^{+} \longrightarrow ROH + GPx\text{-}SeOH}$$

$$\mathbf{GPx\text{-}SeOH + GSH \longrightarrow GPx\text{-}Se\text{-}SG + H_2O}$$

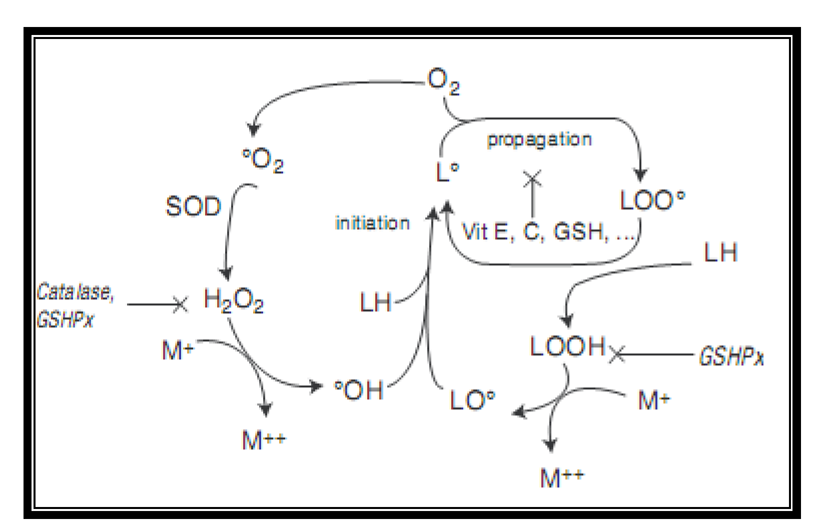
$$\mathbf{GPx\text{-}Se\text{-}SG + GSH \longrightarrow GPx\text{-}Se^{-} + GSSG + H^{+}}$$

$$\mathbf{Billan : ROOH + 2GSH \longrightarrow GSSG + ROH + H_2O}$$

تتمثل أول مرحلة في أكسدة مجموعة السيلينول للإنزيم بواسطة الجذر الحر ثم الارتباط بجريئتين من glutathion (GSH) لأجل إعادة تجديد الإنزيم و إعادته إلى الحالة المرجعة (57) يعتمد نشاط إنزيم GPx أساسا على كمية السلينيوم المأخوذة من الغذاء (64) (43) ويعاد تجديده GPx من خلال أكسدة NADPH+H المتكون من ممر البنتوزات (57)

كما تتواجد انزيمات مضادة للتاكسد تبدى نشاطا لا يستهان به و هذه الاخيرة تتمثل فى كل من

glutathion transférase و thiorédoxine reductase و thiorédoxine peroxidase أو hème oxidase (57).



شكل 9 : بعض اليات التأثير للنظام المضاد للتأكسد (57).

2.2 النظام المضاد للتاكسد غير الانزيمى :

العديد من الأغذية هي عبارة عن مصادر طبيعية لمضادات التاكسد و هى اما معدنية مثل السيلنيوم و الزنك او فيتامينية او متعددة الفينولات (66) .

الجدول رقم -6- مضادات التاكسد الطبيعيةNatural antioxidants

Antioxidant nutrients	Antioxidant nutrient-rich foods
Minerals	Tea
Zinc	Wine
Selenium	Soy food
Vitamins	Whole-grain foods
Vitamin A	Vegetables and fruit
- Retinol and related compounds	Garlic and onion
- Carotenoids	Olive oil
Vitamin E	Ginseng
- Alpha-tocopherol	Ginkgo Biloba
- Gamma-tocopherol	Aromatic herbs
Vitamin C	Honey
Polyphenols	

1.2.2 الزنك : Zink

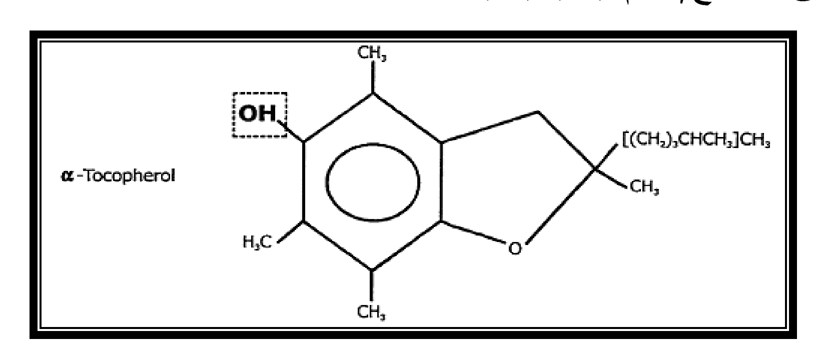
يؤخذ الزنك كوصفات طبية من اجل المحافظة على الصحة الجيدة و يكون لدى الشخص عوز فى الزنك اذا قلت كميته فى البلازما عن 9 مكرومول /ل ويمتص الزنك بنسبة عالية من قبل الخلايا المعوية لكنه يرجع عندما يكون بالطعام كمية منخفضة من البروتين ، و للزنك خاصية مضادة للتاكسد مرتفعة فعندما تنخفض كميته فى العضوية ترتفع مؤشرات الاجهاد التاكسدى (66) كما ان له دور بنيوى او منظم لاكثر من 200 انزيم ، اذ يدخل فى تكوين اصابع الزنك المحيطة بالـــ ADN و فى تكوين انزيم SOD و تاثيره على انتاج $OH^{\cdot}$ وذلك لكونه antagoniste للحديد كما يدخل الزنك فى تخليق الاحماض الدهنية و البروستاجلندينات و التى لها دور مهم فى التفاعلات الالتهابية (67) .

2.2.2 السلنيوم : Selinium

يوجد السلنيوم فى الكثير من الاغذية البحرية واللحم , الحبوب حيث يدخل فى تكوين العديد من البروتينات الحاوية عليه selenoproteins ، من بينها انزيم GPx(66). كذلك يلعب السلسنيوم دورا مهما فى مراقبة ميتابوليزم الهرمونات الدرقية ، حيث يدخل فى تركيب الانزيمات النازعة لليود déiodinase (64) كما يعدل سمية بعض المعادن مثل الزئبق Hg و الرصاص Pb ، الكادميوم Cd و الزرنيخ As بالتداخل معها , ولكى لا يختل نشاط اى انزيم يجب اخذ السيلينيوم بمعدل من 20 الى 40 ميكروغرام/اليوم (67)

3.2.2 الفيتامين E : Vitamine E

يعتبر VitE من اهم الليبيدات الذائبة ذات الخاصية المضادة للاكسدة , هناك اربعة اشكال له هى (α ، β ، δ ، Δ) حيث يمثل الشكل α 90% من الفيتامين الموجود بجسم الانسان (66) (67) يقوم الفيتامين E باقتناص الجذور الحرة الاكسيجينية و يحدث له عملية ارجاع فيصبح جذرا حرا بحد ذاته و بهذه الطريقة يقوم بحماية الاحماض الدهنية غير المشبعة فى اغشية الخلايا و ليبوبروتينات الثقيلة LDL من الاكسدة ، يعود جذر α-tocophérol الى طبيعته نتيجة تدخل الفيتامين C، لايستطيع الجسم تخليق الفيتامين E لذلك نجده فى اغلب الزيوت النباتية و المرغرين بالدرجة الاولى كما نجدها بدرجة ثانية فى البيض و الدجاج و الزيتون ويجب اخذه بكمية تعادل 9 الى 10 ملغ/اليوم (66) (60) .



شكل رقم -10- يوضح البنية الفراغية لـα-tocophérol (66).

4.2.2 فيتامين C : vitamine C

فيتامين C قابل للذوبان فى الماء و يمثل اهم مضاد للتاكسد فى السوائل البيولوجية و البلازما كذلك يتداخل مع الغشاء البلازمى (66)، يقوم فيتامين C باقتناص الجذور الحرة

بنوعيها كما يعطى الالكترون لجذر tocopherole وبالتالى تجديده (68) يوجد فى اغلب الخضر و الفواكه الطازجة (67) .

شكل رقم -11- يوضح الية اقتناص الفيتامين C لالكترون الجذر الحر(68) .

5.2.2 الكاروتينويدات :Carotinoids

الكاروتينويدات عبارة عن صبغات طبيعية موجودة فى النباتات وخاصة الفواكه و الخضر ، رغم تصنيف اكثر من 600 نوع الا ان القليل منها وجد فى دم الانسان مثل α و β كاروتين ، ان نشاط B-caroteine فى اقتناص الجذور الحرة اكبر من قدرة VitE حيث تقوم الكروتينويدات باقتناص $O_2^{\cdot}$ (68) الكاروتين هو بادئة للفيتامين A يوجد فى اغشية الخلايا خاصة الليزوزومية , فى البلازما وفى غدة الادريتالين و الغدة النخامية (74) وقد اظهرت الدراسات ان الاشخاص الذين تكون لديهم كمية مرتفعة من الكاروتين فى الدم يكونون اقل عرضة للاصابة بسرطان الرئة و الفم (67) .

6.2.2 الفلافونويدات :Flavonoides

تمثل المركبات عديدة الفينول الطبيعية مثل الفلافونويدات مركبات مهمة فى تكوين الفواكة و الخضر، البذور، الشاى ،زيت الزيتون وغيرها من المواد (69) (180) سميت فى بادىء الامر سنة 1950 بالفيتامين P نظرا لخواصها المشابهة للفيتامينات (175) ،تشترك جميع الفلافونويدات فى بنيتها الاساسية كما هو موضح فى الشكل رقم (12) اذ تم تصنيف اكثر من 4000 فلافونويد تكون فى الغذاء النباتى مرتبطة بمجاميع سكرية ، قسمت الفلافونويدات حسب وجود الاكسجين فى حلقة البيرين الى عدة مجموعات calcones ، flavone ، flavanones ، flavanols و flavonols حيث عرفت هذه الاخيرة بخاصيتها المضادة للتاكسد (71). وترجع هذه

الخاصية الى قدرتها على حماية الليبوبروتينات من الجذور الحرة و قدرتها على اقتناص ايونات المعادن الناقلة للالكترونات (70) .

شكل رقم12 : البنية الاساسية للفلافونوويدات(176)   شكل رقم13: بنية الـQuercetin(176)

يعتبر الـــ Quercetin من مجموعةflavonols من الفلافونويدات الماخودة بكمية كبيرة عند تناول القرنبيط ، البصل و الخس ولها دور كبير فى علاج امراض القلب التاجى (177) كما ان لها خواص مضادة للتاكسد ترجع الى تواجد مجموعة الهيدروكسيلOH فى الموقع 5 و 7 من الحلقة A و الموقع '3 و '4 من الحلقة B (176) (178).

يمكن للفلافونويدات اقتناص الجذور الاكسيجينية النشطة لكل من $OH^·$ و $O_2^·$ باعطائها ذرة هيدروجين او الكترون ، النشاط المضاد للتاكسد للفلافونويدات يعتمد على درجة الحموضة (179)، لان مجاميع الهيدروكسيل تنفصل عن مركباتها عند ارتفاع درجة الـــ PH و يزداد مع انفصالها القدرة على اعطاء الالكترون للجذر الحر. بهذه الطريقة تقوم الفلافونويدات بتثبيط عملية فوق الاكسدة الليبيدية باقتناص جذر lipid peroxyl ($LOO^·$) (178) **(179)**.

Chain initiation

$$LH + X\bullet \rightarrow L\bullet + XH$$
$$L\bullet + O_2 \rightarrow LOO\bullet$$

Chain propagation

$$LOO\bullet + LH \xrightarrow{k_p} LOOH + L\bullet$$
$$L\bullet + O_2 \rightarrow LOO\bullet$$

Chain interruption

$$LOO\bullet + InH \xrightarrow{k_{inh}} LOOH + In\bullet$$

حيث ان :

LH (سلسلة من الاحماض الدهنية غير المشبعة) ، **Xo·** (جذر اكسيجينى نشط) ، **LO0·** (lipid peroxyl radicals) ، **LOOH** (lipid hydroperoxides) ، **InH** (chain-interrupting antioxidant) **.(176)**

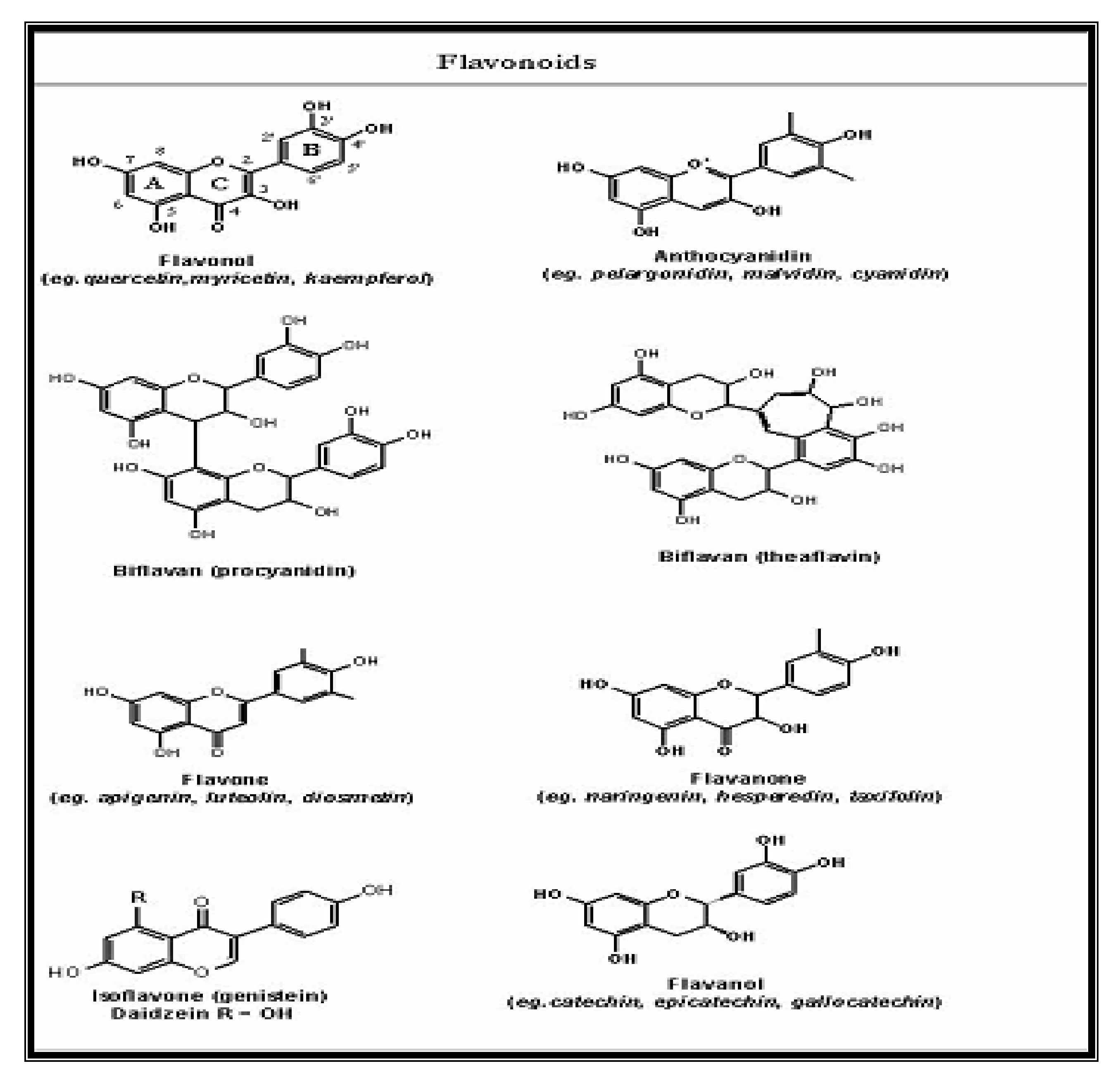
تعتمد الخاصية المضادة للتاكسد على عدد ذرات الهدروجين فى الحلقة الفينولية و مدى استقرار الفلافونويد بعد فقد البروتون و تحوله الى جذر حر لذلك تم اقتراح ارتباط الخاصية المضادة للتاكسد للفلافونويدات بوجود كل من :

1- وجود مجموعة ثنائى الهدروكسيل 3’,4’dihydroxy structure (catechol structure) فى الحلقة B للفلافونويد اذ تشكل مواقع مستهدفة من قبل الجذور الحرة .

2- الرابطة الزوجية بين الكاربون 2 و3 فى الحلقة C.

3- وجود الوظيفة الكيتونية C=O فى الموقع 4 (4-oxo function) المسؤولة عن تحريك الالكترون .

4- وجود مجموعة الهيدروكسيل OH فى الموقع 3 و5 من اجل قدرة اقتناص عالية للجذور الحرة. (71)(181)



الشكل رقم14 : اقسام الفلافونويدات (175).

7.2.2 الـGlutathionGSH:

الجلوتاثيون مضاد للتاكسد غير انزيمى يتواجد فى الخلايا الاصيلة و هو الثلاثى الببتيد مكون من Y-GLU-CYS-GLY يؤدى العديد من الوظائف الخلوية , يمكن للعديد من الخلايا تخليق الـــ GSH disulfide من خلال تكوين y-peptide يربط بين حمض glutamic و السيستيين عن طريق انزيمy-glutamyle-cycteine synthase ثم بعد ذلك تحدث اضافة glycine بواسطة انزيم GSH synthase (63) (72).

تتمثل خاصيته المضادة للتاكسد فى ارتباط جزيئتين من GSH بـــ peroxide radical الليبيدى و تعديله تحت اشراف انزيم glutathione peroxidase و ينتج عن ذلك H_2O_2، GSSG,GSH disulfide (183) ثم بعدها يتم تجديد GSH انطلاقا من GSSG وذلك تحت تاثير انزيم GSSG reductase المرجع ذلك فى وجود NADPH+H كمرافق انزيمى (63) (65) .

L-glutamate + L-cysteine + ATP ⟷L- y-glutamyl-L-cysteine + ADP + Pi (1)

L- y-glutamyl-L-cysteine + glycine + ATP ⟷ GSH + ADP + Pi (2)

.(182)

8.2.2 الاحماض الفينولية : Phenolic acids

العديد منها له خواص مضادة للتاكسد خاصة ferulic acid حيث يقوم بحماية الليبوبروتينات من فوق الاكسدة كما لها خواص مضادة للسرطان مرتبطة بخواصها المضادة للاكسدة(70).

9.2.2 الـ Thioredoxine(TRX):

هو بروتين صغير يتميز بمجموعتين نشطتين من(dithiol) SH ناتجة عن تواجد السستيين بتركيبته **TRX : cys-gly-pro-cys**

كما يحدث للـــ GSH يقوم NADPH+H بتجديد thioredoxine المرجع (فقد بروتوناته فى تعديل الجذور الحرة) هذا النظام الذى يستخدم TRX يقوم بازالة البروتينات disulfides (65) و يقوم Thioredoxine بارجاع بروتينات مفتاحية فى عمليات التطور و الانقسام الخلوى وحتى الاستجابة ضد الاجهاد التاكسدى (185) و يوجد نوعين من TRX ،TRX1 يوجد فى السيتوبلازم و TRX2 يوجد بالميتوكندرى (65)(63) .

10.2.2 مضادات التاكسد المصنعة : synthetic antioxidants

ان وجود مضادات التاكسد فى الغذاء يقوم بحماية الليبيدات الموجودة بها من فوق الاكسدة مثل BHT (butylated hydroxyanisol) ، PG (propil galate butylated hydroxy toluene) كلها تستعمل فى صناعة الاغذية على العكس من ذلك تحدثت بعض المقالات و الابحاث المنشورة فى خصوص مضادات التاكسد الطبيعية ذات القدرة العالية خاصة الناتجة عن مزج tocopherol و الخلاصات النباتية من اهمها resmary و sage كذلك خلاصة الشاى , تم تسويقها للاغذية والاستعمالات الطبية (70).

II- 3 الهرمونات الدرقية والإجهاد التأكسدي: Thyroid hormone & stress oxidative

أظهرت دراسات تجريبية معمقة أن علامات الإجهاد التأكسدي تظهر في أنسجة الحيوانات ذلك في الحالات التجريبية لفرط الدرقية experimental hyperthyroidism (20). فالفأر الذي حقن بالــ T3 وجد بكبده كميات عالية من الــ TBARs وهي علامة على حدوث فوق الأكسدة الليبيدية (32) ،(28) وزيادة كمية الهيدروكسيد HPS (25) ،(26) على العكس من ذلك فالحيوانات التي عوملت بــ T3 في ماء الشرب لمدة 4 أسابيع لم يلاحظ لديها أي مستويات مرتفعة من TBARs (30)

بالإضافة إلى تأثير هرمونات الدرقية على فرق أكسدة الليبيدات كذلك إلى أكسدة كل من البروتينات الكبدية (27) وكذلك التهلكة التاكسدية للــ DNA oxidative damage (26) الخاص بالقلب (24) وبما أ، تأثير الهرمونات الدرقية في الإجهاد التأكسدي يكمن فى إحداث خلل في توازن نظام prooxidant-antioxidant بينت التجارب المخبرية أن حقن T3 لمدة 3 أيام متواصلة يزيد من كمية الجذور الآزوتية النيتروجينية الحرة النشطة NOS في كبد الفأر (31) .وعلى العكس من ذلك وجدت زيادة في تركيز الأنزيمات المضادة للتأكسد لدى الكريات الدموية الحمراء في الحالات التجريبية لفرط الدرقية وأن استعمال الفيتامينات كإضافات يؤدي إلى انخفاض تركيز GSH-Px وبالتالي التخفيض من حالة الإجهاد التأكسدي لهذه الفئران (23) .

وبما أن الغدة الدرقية تحتاج في إنتاجها لهرموناتها إلى إنزيم TPO ومرافقه H2O2 وهذا الأخير هو عبارة عن جذر حر نشط ، وعليه فان الزيادة في تخليق الهرمونات الدرقية يستدعي الزيادة في كمية الجذر الحر H2O2 (19) . تعرف الهرمونات الدرقية باستحداثها للطاقة وذلك عن طريق زيادة استهلاك الــ O2 في جميع الأنسجة المستهدفة ماعدى الخصية والمخ (21) مما يؤدي إلى زيادة الميتابوليزم القاعدي BMR ، خاصة فى الميتوكندريا، هذه الأخيرة التي تعتبر أ÷م منبع للجذور الحرة الأكسجينية (ROS) الناتجة عن السلسلة التنفسية ، وحركة نقل الالكترونات، وان هذه الــ ROS تقوم بمهاجمة الجزيئات البيولوجية مثل ADN ، البروتينات ، الليبيدات وتحدث بها أضرار بالغة مثل ميوعة الأغشية الخلوية الناتجة عن فوق أكسدة الليبيدات (20) ،(33) إذ تمارس الهرمونات الدرقية تأثيرها بطريقتين الأولى سريعة ومباشرة من خلال ارتباط T3 و T2 بمستقبلاتها النووية وكذلك الميتوكندرية ويؤدي هذا الارتباط إلى الزيادة في معدل نسخ الجينات المشفرة للسيتوكروم oxidase C . أما الطريقة الثانية المطولة فتكون من

خلال ارتباط الهرمونات الدرقية بمستقبلاتها النووية والميتوكندريا وتكوين معقدات هي على التوالي (nTR) nuclear thyroid receptor و(mTR) mitochondrial thyroid receptor تتثبت هذه المعقدات على أماكن خاصة في الكروموزوم وهي nuclear thyroid respance element (nTRs) ، (mTRs) mitochondrial thyroid respance element مما يفضي الى نسخ الجينات المشفرة لانزيمات السلسلة التنفسية، وبروتينات أخرى ميتوكندريا، وبهذه الطريقة يزداد انتاج الطاقة ATP على مستوى الميتوكندريا و بالتالى يزداد معه انتاج الجذور الحرة الأوكسيجينية والآزوتية (21)، (22) .

كما أظهرت دراسة أجريت عام 1985 من قبل oppenheimer أن T3 يقوم بنسخ الجينات المسؤولة عن 8% من البروتينات الكبدية كما لوحظ تجريبيا قدرة T3 على تنشيط metogen activated protien kinase (MAP) دون الحاجة إلى الارتباط بالجينات وذلك خلال 20 دقيقة من حقنه، ونظرا لاهمية MAP kinase في تعديل نسخ العديد من المستقبلات النووية عن طريق فسفرتها، فإنه بذلك يتحكم T3 في نشاط العديد من المستقلات النووية في مقدرتها على نسخ الجينات المرتبطة بها من خلال تأثيرها على MAP kinase (15).

III - النبات الطبى *Salvia officinalis*:

1 الوصف:

Salvia officinalis نبات عشبى صغير شبه شجيرى قزمى قصير ، يتبع الفصيلة الشفوية يتميز بجذور ليفية بنية و سيقان زغبية تحمل اوراقا متقابلة مصنفة فى الجزء القاعدى من ساق النبات و لها رائحة عطرية (101) (103).

2 المميزات :

Salvia officinalis عبارة عن نبات عشبى معمر صغير له ساق يرتفع قليلا عن الارض بحدود من 20-30 سم ، تتفرع منه اغصان تاخذ اوراقه اللون الاخضر المبيض طولها اكثر من عرضها ،اذ يتراوح طول الورقة من 2 الى 4 سم و عرضها فى حدود نصف سم (155) تاخذ الازهار الون الازرق المائل الى البنفسجى وهى كبيرة فى الحجم تحتوى على تقريبا 13 زهرة فى كل دوارة على شكل سنابل طرفية لها قنابات ساقطة لونها ضارب الى البنفسجى ، كاسها ثنائية الشفى و تويجها طويل له شفتان ، السفلية ثلاثية الفصوص ، الرائحة والطعم عطريان (99)(100). ياخذ الغصن اللون الاخضرو هو ناعم الملمس و مع تقدم عمر النبتة يبدا فى الاحمرار ، تنتمى المريمية الى الفصيلة الشفوية التى تضم كل من الريحان ، النعناع و الحبق و الزعتر تشتهر بها بلدان البحر الابيض المتوسط و تكثر فى الاماكن الجبلية فى اراضى البور و بالذات فى المناطق المحصورة بين الارض الجبلية و السلاسل الحجرية (99)

3 التقسيم النباتى : taxonomie

تضم العائلة الشفوية حوالى 200 جنس و 3000 نوع نباتى , ومن اشهر اجناس العائلة الشفوية هو جنس *Salvia* و يتبعه اكثرمن 900 نوع منتشر عبر انحاء العالم (81) .

التقسيم الفيلوجينى :Phylogénic Classification

Order : lamiales

Familly : lamiaceae

(155)**Classic classification : التقسيم الكلاسيكى**

Kingdom : plantae	مملكة
Subkingdom : Tracheobionta	تحت مملكة
Embrenchement : spermatophytes	فرع
Subembrenchement : Angiospermes	تحت فرع
Division : Magnoliopsides	قسم
Class : Magnoliopidae	صنف
Subclass : Asteridae	تحت صنف
Order : Lamiliales	رتبة
Familly : Lamiliacea (Labiées)	عائلة
Genre : Salvia	جنس
Espece : Officinalis	نوع

Nom binomial : ***Salvia officinalis***





شكل 15 : صور فونوغرافية لنبات *Salvia officinalis*.

4 المكونات الكيميائية :

مكونات الاساسية لـــ Salvia officinalis هى زيت طيار (84) مكون من salviol ، cineol ، borneol ، thuyone (101) (85) (88) (83) . الجدول(6) .

جدول رقم –6 – المكونات الكيميائية للزييت النباتى .

Monoterpenic hydrocarbons	%	Oxygen-containing monoterpenes	%	Sesquiterpenes	%
cis-Salvene	0.518	1,8-Cineole	14.425	α-Cubenen	0.029
Tricyclene	0.123	β-Ocimene	0.032	β-Burbonene	0.058
α-Thujene	0.178	γ-Terpinene	0.391	Caryophyllene	1.824
α-Pinene	5.059	*cis*-Sabinen-hydrate	0.114	α-Humulene	4.994
Camphene	3.683	*cis*-Linaool oxide	0.069	allo-Aromadendrene	0.085
Sabinene	0.124	Terpinolene	0.262	γ-Murolene	0.053
β-Pinene	2.717	*trans*-Sabinen-hydrate	0.501	Viridiflorene	0.109
Myrcene	0.874	α-Thujone	37.516	γ-Cadinene	0.031
α-Phellandrene	0.062	β-Thujone	4.665	δ-Cadinene	0.066
α-Terpinene	0.225	Camphor	13.777	Caryophillene oxide	0.089
p-Cymene	0.460	*trans*-Pinocamphon	0.461	Viridiflorol	1.371
Limonene	1.224	Borneol	0.753	Humulene epoxide	0.340
		cis-Pinocamphon	0.033	Manool	0.277
		Terpinen-4-ol	0.351		
		p-Cymen-8-ol	0.025		
		α-Terpineol	0.117		
		Myrtenal	0.208		
		Bornyl acetate	0.391		
		trans-Sabinyl acetate	0.099		
	15.247		74.19		9.326
Identified in total: 98.763 %.					

احماض فينولية : مثل gallic acid ، 3-ocaffeoylquinic ، 5-o-caffeoylquinic acid ، caffeic acid و rosmarinic acid (95) (88) (92).

فلافونويدات: مثل hesperetin ، apigenin ، hispidulin, genkwanin ، cirsimaritin (11) quercetin ، luteolin (90) kaempferol ، chrysin، chricin و galangin ومجموعة هذه الفلافونويدات تكون من 109.4الى 589.8 ùg فى 100 g عسل (honey) (86) (82).

تربينات ثنائية فينولية : carnosic acid ، rosmadial (186) (86) (85) methylcarnosate ، epirosmanol ethylether ، epirosmanol methyl ether ، carnosol و epirosmanol (95) .

كما وجد ان التركيبة الكيميائية لزيت المريمية الطيار مولدة للاستروجين (102) بالاضافة الى كل هذة المكونات وجد بها حموض tanins و résine و saponine و asparagine و œstrogène بالاضافة الى فيتامينات vitamines و املاح sels (95) .

الجدول رقم -7 - المكونات الفينولية (المستخلص ملغ/كلغ) للمستخلص الميثانولىSOME والمستخلص المائى SOI. (81)

Compound	SOME	SOI
Phenolic acids		
Rosmarinic acid	132.2	52.0
Caffeic acid	tr	0.8
Ferulic acid	tr	0.5
3-Caffeoylquinic acid	tr	tr
5-Caffeoylquinic acid	tr	tr
Flavonoids		
Luteolin-7-glucoside	1.2	19.7
4',5,7,8-Tetrahydroxyflavone	0.1	0.9
Apigenin-7-glucoside	tr	0.4

tr, trace amounts.

5 الاسماء الشعبية لنبات *Salvia officinalis*:

للنبات الطبى *Salvia officinalis* العديد من الاسماء الشعبية مثل : عيزقان ، ناعمة مغزلية ، لسان الايل ، حبيقة الصدر ، المريمية ، سواك النبى ، قصعين ، قويسة ، ناعمة ، شيالة ، اسفاقس ، الفاقس (100) .

و يمكن ادراج كل ما يتعلق بهذا النبات فى النقاط الاتية :

6 الاجزاء المستعملة :

الاجزاء المستعملة فى الطب الشعبى لنبات *Salvia officinalis* هى الاوراق و الرؤوس المزهرة (101).

7 التاريخ :

Salvia اسم مشتق من الكلمة اللاتينية *salvare* وتعنى يعالج او ينقض (88) ، اما كلمة المريمية القصعين (المريمية) فؤخذت من أسطورة رواها النصارى عن مريم عليها السلام حيث يحكى أن صبيا أصيب بالحمى و عجز الطب عن شفائه , فتضرعت امه الى العذراء مريم عليها السلام طالبة منها الشفاء ... فاستجابت لطلب الوالدة فر أتها فى المنام و أمرتها ان تسقى ابنها شراب القصعين , فنفذت الوالدة ما أمرت به , فشفى الصيى , ومنذ ذلك الوقت سميت حشيشة مريم ، ثم وصلت إلينا في نجد و صحفت إلى (مريمية) ونقلت الى حضارتنا الحالية عن طريق الرومان , كما انه ثبت استعمالها من طرف الفراعنة القدامى لزيادة الخصوبة لدى نسائهم (102) كماكان لويس الرابع عشر ملك فرنسا ، يشرب عند نهوضه من النوم صباحا كوبين من

شراب القصعين و زهرة الحواشى ، و كان يثق بهاتين النبتتين اكثر مما يثق بطبيبه فراغون .اذ كانت لهذه النبتة شهرة واسعة من ايام القديسة هيلد غارد , ثم عادت مذكرة سالرين الطبية و اكدتها فى التساؤل التالى : لماذا يموت الانسان الذى يعيش فى فى بستان ينبت فيه القصعين , لولا استحالة وجود علاج لسرطان الموت؟ (137) .

8 الموطن :

الموطن الاصلى لنبات *Salvia officinalis* حوض البحر الابيض المتوسط , ويزرع فى كل انحاء العالم , حتى ارتفاع 700م اين تكون التربة صلبة و نفوذة و تزهر فى الاحوال االجوية المشمسة (99).

9 الاستعمالات التقليدية والطبية :

استعملت أوراق Salvia officinalis مند القدم كمطيبات للنكهة في الطبخ كما استعملت الأزهار في تحضير المعجون صناعيا ، ويتمثل دورها الواسع في علاج الربو تقليديا من خلال مقدرتها على توسيع القصبات الهوائية ومنع الاختناق ولا تزال أوراقها الجافة تدخل فى خلائط التدخين العشبية (155) كما استعمل مستخلص المريمية كإضافات غذائية للأطعمة المصنعة كمواد حافظة (88) لحمايتها م ن فوق الأكسدة الليبيدية ويرجع ذلك لاحتوائها على حمض rosmarinic (95) واثبتت الدراسات ان thujone الموجود بالزيت الطيار مطهر قوي و طارد للريح ، كما انه مولد للـــ Estrogen و هذا دليل واضح عن تاثير الهرمونى للمريمية و الثوجون يعتبر سام اذا ما اخذ بكميات كبيرة (102) كما تحتوى المريمية على حمض rosmarinic الذى يعتبر من بين الاحماض الفينولية التى تتميز بنشاطها المضاد للالتهابات و بصفة عامة فى ازالة الالتهابات الجلدية ،اما زيوتها الطيارة فهى مضاد للمكروبات و مضادة للتشنجات العضلية (103) (155) ونظرا لمقدرة المريمية المضادة للالتهابات فهي تعتبر مثالية لعلاج التهابات الفم والحلق لذلك استعملت فى سوائل الغرغرة و معجون الأسنان (103)(100) كما تستعمل في الكثير من المنتجات التجميلية و كذا مضادات للحشائش (91) و كمضادات للميكروبات و الحشرات (97) ولقد استعمل نقيعها في التخفيف من التعرق أما شرابها فيؤخذ لوقف حليب المرضعات بعد الفطام (155) و يرجع ذلك لاحتوائها على هرمون الاستروجين (102) كما تساهم المريمية في تنظيم اضطرابات الدورة الشهرية و تخفيف آلام الحيض و النفاس بتناول مشروبها مدة شهر قبل الولادة (155) وعرفت المريمية بمقدرتها على خفض نسبة السكر في

دم الإنسان و تم تاكيد ذلك لدى حيوانات التجارب المصابة بداء السكري (83) و دور مستخلص المريمية المائى الفعال في وقاية الكبد من السمية الناتجة عن Azathioprine (AZP) , { 6-(1-methyl-4-nito-5-imidazolyl) thiopurine } المستعمل لكبح الجهاز المناعى فى جراحة نقل الاعضاء و زرع النخاع الشوكى (93) (94) كما يرفع شرب المريمية من قدرة النظام المضاد للتأكسد للخلايا الكبدية و ذلك بمضاعفة كمية GSH و GST (87) و تعتبر المريمية مهدئة للأعصاب لان الزيتها النباتي يقوم بتحطيم acetyl choline esterase المسؤول عن فقد أجزاء من الذاكرة (84) و بالتالي الحماية من داء الزهايمر (95) (98) (96) كما ينصح بها لأغلبية الأمراض العصبية خاصة الصرع (155).

IV- النبات الطبى Phlomis bovie De Noé sub sp(bovie) syn Phlomis samia desfantaines :

1 الوصف :

Phlomis samia desfantaines عشبة تنتمى الى العائلة الشفوية التى تضم اكثر من 100 نوع نباتى منتشرة عبر قارة اوروبا ، اسيا و شمال افريقيا (149) اى ان هنالك 250 نوع وتحت نوع منتشرة بالصين 60 نوع و بـــ URSS 54 نوع و بتركيا 45 نوع و 4 انواع تنموا بشمال الجزائر منها النبتة المتوسطية Phlomis herba-venti و ثلاثة انواع مستوطنة هى Phlomis bovei ، Phlomis caballeroi و P. crinita (140) للـــ Phlomis samia desfantaines ساق قوية طولها من 50 الى 80 سم قليلة الزغب و لها اوراق سفلية مثلثية الشكل ملتفة فى القاعدة (155) وزهيرات صغيرة تاخذ اللون الوردى الباهت المصفر او اللون الوردى المائل الى البنفسجى وتكون ازهارها ممتدة فى الطول تاخذ الشكل الرمحى الملتف (141) ولها كاس ذو قمة مثلثية قصيرة مساوية لـــ8/1 من طول الانبوب الزهرى (155) يعتبر النبات Phlomis bovie De Noé او بتسمية اخرى Phlomis samia desfantaines نبات طبى جزائرى مستوطن (قبسى)له تحت نوعين P. bovei بالجزائر و maroccana Maire بالمغرب (139) تنمو نبتة Phlomis samia بالجبال و تسمى خياطة الجراح (155). كما ان لها اسماء شعبية عديدة تتمثل فى كل من فارزيوان و تارزيوان و اينجى و ارايلاف و فى شمال افريقيا تعرف بـــ ازراف تروقوت و تدعى jerusalem sage باليونانية او sticky jerusalem sage ، و هى تمثل واحدة من بين تسعة نباتات محلية (مستوطنة) حسب التصنيف الوطنى للتنوع البيولوجى ببلدنا (139) يستوطن نبات Phlomis sp بانواعه المختلفة فى كل من اليونان و تركيا و قارة اسيا و اوروبا و شمال افريقيا و و يعتبر نبات مقاوم للجفاف و يتحمل درجة الحرارة المنخفضة حتى – 20 م° اذ ينتشر فى الغابات و على الطرق الحجرية الجبلية للجبال متوسطة الارتفاع ، و يمتد موعد الازهار من ماى الى جويلية (142) (139).





الشكل 16 : صور فوتوغرافية لنبات *Phlomis samia* .

2 التصنيف (155) :

Kingdom : plantae	مملكة
Subkingdom : Tracheobionta	تحت مملكة
Embrenchement : spermatophytes	فرع
Subembrenchement : Angiospermes	تحت فرع
Division : Magnoliopsides	قسم
Class : Magnoliopidae	صنف
Subclass : Asteridae	تحت صنف
Order : Lamiliales	رتبة
Familly : Lamiliacea (Labiées)	عائلة
Genre : Phlomis	جنس
Espece : samia	نوع
Sub sp : desfantaines	تحت نوع

3 المكونات الكميائية :

استخلص من الاجزاء الهوائية للنبتة iridoid glucoside (149) (134) (144) مثل loganin و aucubin و verbenalin (138) و كذا ثلاثة من phenylethanoid glycosides (140) (149) (151) مثل مركب martynosid (الشكل **17**–1) و مركب 4oacetylmartynoside (الشكل **17** -2) و samioside (الشكل **17**–3) (143) .

	R5	R6	R7
1	H	OH	H

	R1	R2	R3
2	CH_3	CH_3	H
3	CH_3	CH_3	Ac

شكل 17 : بعض المكونات الكميائية لنبات Phlomis samia .

وكذلك lignane و monomeric phenylpropanoid و المركب الفينولى البسيط رقم **1** فى الشكل(18) glucoside, 2,6-dimethoxy-4-hydroxyphenol-1-O-D-glucopyranoside وكما وجد المركب رقم2 megastigmaneglucoside مثل phlomuroside (=3hydroxy-5,6-epoxyionol-9O-Dglucopyranoside) و المركب **3** النكليوتيد السكرى uridine (144).

شكل 18 : الصيغ الكمائية لبعض المكونات .

الفلافونويدات اهمها : chrysoeriol، apiginine، luteolin (152) (140) iriodictyol، naringenin، flavanones (152) (148) بالضافة الى العديد من السكريات (148) اما الزيت الاساسى له لون اصفر فاتح و رائحة مميزة

الجدول رقم– 8– المكونات الكميائية للزيت النباتى لــ *P. bovei*.

Compounds	% in essential oil
Monoterpenes	0.15
Sesquiterpenes	43.26
Saturated	6.03
Hydrocarbons total :	***49.44***
Alcohols	18.38
Aldehydes	3.27
Ketones, Ethers, Acids, Esters, Oxides	12.28
Oxygenated compounds total:	***36.93***
Total compounds:	**86.37**

يتكون من germacrene D بنسبة 21.45% (139) (146) و β-caryophyllene بنسبة 8.43% و thymol بنسبة 7.05% (139) (154) و hexahydrofarnesyl acetone بنسبة 5.84% (139) و الزيت النباتى يدخل فى صناعة العطور و مواد التجميل نظرا لخواصه المضادة للميكروبات

(154) (139) (151) و ونظرا لفعالية الزيت المستخلص من نبتة فى القضاء على المكروبات فانه يصلح لان يسوق كمطهر قوى و هذا يتطلب المزيد من الابحاث و الدراسات (139) .

4 خواصها الطبية :

يكون المستخلص النباتى و الزيت الاساسى مصدر طبيعى لمزيج من المركبات النقية ذات الخاصية ضد المكروبية التى تم التوجه اليها فى دراسات القرن الاخير ، فاستعملت كمضادات للمكروبات فى النظام الغذائى لمنعها نمو البكتيريا فيمكن للخضر و الفواكه و البذور وتقريبا كل المواد الغذائية ان تتلوث بالعديد من الكائنات المجهرية او بنواتجها الاستقلابية السامة كالــ Enterotoxins المنتج من طرف Escherichia coli ، Staphylococcus pyogenes ، Salmonella ، Yersinia وانواع Clostridium مما يسبب التسمم المعوى و يظهر اعراضه فى القىء و الاسهال ، وكانت الابحاث عن اكثر المركبات فعالية ضد المكروبات الملوثة للغذاء كالزيوت الطبيعية المستخلصة من نباتات العائلة الشفوية خاصة جنس phlomis (149) اذ عرفت الانواع النباتية المنتمية الى جنس phlomis باحتوائها على عدة اقسام من المركبات تكون عادة مرتبطة بالسكريات تضم كل من iridoid ، flavonoid ، phenylpropanoid ، phenylthanoid و تربينات ثنائية (156) استعملت نبتة phlomis فى الطب الشعبى كشراب للعلاج (147) فستخدم نقيعها كمنشط (149) مذر للبول فاتح للشهية مهدىء للاعصاب (158) (150) شافية للجروح ومخفضة للالم (138) وقد ثبت ان مجموعة الفلافونويدات معروفة بخاصيتها المضادة للالتهابات و الحساسية (163) مانعة للتجلط ، حماية الاوعية الدموية و لمخاطية الجعاز الهضمى (160)(158) وترجع هذه الخصائص لمقدرة الفلافونويدات فى التاثير على انتاج البروستاجلنديات و خواصها المضادة للتاكسد (138) بعض phenylpropanoides السكرية معروفة بمقدرتها على تسميم الخلايا و المبطاة لنمو الخلايا ومقدرتها على الحفاض على التوازن الخلوى و نشاطها المضاد للالتهابات (158) (141) مثبطة للمناعة و المضادة للمكروبات (162)(164) (165) (149) و مضادة للملاريا (164). و العديد من iridoid لها خواص مهداة للاعصاب sedative و منشطة لافراز العصارة الصفراوية ، مسهلة لاطراح الفضلات purgative حامية للكبد و موسعة للاوعية الدموية (138) مسكنة للالم ، مضاد للالتهاب و نشاط مضاد للمكروبات ، كما استعملت جذورها فى الطب الشعبى لعلاج البرد و الانتفاخ و نزيف الانف (153) كمااثبتت الدراسات قدرة المستخلص الميثانولى لنبتة من نفس

الجنس على خفض السكر عند الجرذان المصابة بداء السكرى التجريبى (145) و كذلك قدرة مستخلصها المثانولى على الرفع من نشاط الانزيمات المضادة للتاكسد الكبدية كـــ SOD، CAT، GPx عند اعطائه بجرعات مختلفة لحيوانات التجارب (145) و كذا خواصها المضادة للتاكسد من خلال اقتناص الجذورالبيولوجية الحرة (138)(162) .

المواد وطرق العمل

المواد وطرق العمل :

خطة البحث :

تناولت هذه الدراسة تأثير مستخلصين لنبتتين طبيتين جزائريتين على الغدة الدرقية و الأعضاء ذات العلاقة و حالة الجهاز الدفاعي المضاد للتأكسد .

ولانجاز هذه الدراسة قمنا بمايلى :

أولا : استخلاص المادة النباتية لــ *Salvia officinalis* و *Phlomis samia* و دراستها مخبريا

I – استخلاص المادة النباتية

II – تقدير كمية عديدات الفينول و الفلافونويدات في المستخلصات النباتية

III – الخاصية ضد الجذرية لمستخلصي *Phlomis samia* و *Salvia officinalis* من خلال اختبار DPPH

V– الخاصية المضادة للأكسدة لمستخلصي*Phlomis samia* و*Salvia officinalis* من خلال اختبار β-carotene /linoleic acid

IV– النشاط ضد الميكروبي و ضد الفطري للنبتتين

ثانيا: تأثير كل من مستخلصي *Salvia officinalis* و*Phlomis samia* و حالة فرط الدرقية التجريبي على الغدة الدرقية و الأعضاء ذات العلاقة و حالة الجهاز الدفاعي المضاد للتأكسد

I– معاملة الحيوانات

II– تأثير كل من مستخلصي *Salvia officinalis* و *Phlomis samia* على الغدة الدرقية و الأعضاء ذات العلاقة

تأثير كل من مستخلصي *Salvia officinalis* و *Phlomis samia* على وزن الغدة الدرقية ووزن الأعضاء ذات العلاقة .

1– وزن الجسم ووزن الغدة الدرقية والوزن النسبي للغدة الدرقية

Body weight, thyroid and relative thyroid weight.

2- وزن الجسم ووزن الكبد والوزن النسبي للكبد

Body weight ,liver weight and relative liver weight .

3- وزن الجسم و وزن الكلى و الوزن النسبي للكلى

Body weight ,kidney weight and kidney relative weight .

4- وزن الجسم ووزن القلب و الوزن النسبي للقلب

Body weight ,heart weight and relative heart weight .

III- الدراسة المرفولوجية والهستوباثولوجية للغدة الدرقية

thyroid morphology and histopathology stady

IV- تقدير تركيز الهرمونات الدرقية بواسطة الطريقة المناعية الإشعاعية .

1-تقدير تركيز تيرونين ثلاثي اليود الحر **free triiodothyronine(T3).**

2- تقدير تركيز التيروكسين الحر **free thyroxine(T4).**

V- تقدير تأثير كلى المستخلصين وحالة فرط الدرقية التجريبي على المؤشرا ت البيوكميائية التالية :

1 تقدير كمية السكر. **Glucose**

2 تقدير كمية البروتين الكلى في البلازما .

3 تقدير كمية ثلاثي الغليسريد **Triglycerides.**

4 تقدير كمية الكلسترول **Cholesterole.**

5 تقدير كمية الكرياتنين **Creatinine.**

6 تقدير كمية الكلسترول **HDL.**

7 تقدير كمية الكلسترول **LDL.**

VI- تأثير كل من المستخلصين *Salvia officinalis* و*Phlomis samia* وحالة فرط الدرقية التجريبي على حالة مضادات التأكسد في الكبد و الكلى و القلب

VI-1 تقدير المؤشرات اللانزيمية

1 تقدير المواد الكلية لـــ **TBARS**

1-1 تقدير المواد الكلية لـــ TBARS الكبدية :

Determination of hepatic total thiobarbituric reactive substances (TBARS)

2-1 تقدير المواد الكلية لـــ TBARS للقلب :

Determination of heart total thiobarbituric reactive substances (TBARS)

3-1 تقدير المواد الكلية لـــ TBARS للكلى :

Determination of kidney total thiobarbituric reactive substances (TBARS)

2 تقدير المركبات غير البروتينية المحتواة على مجموعة sulfahydryl

1-2 تقدير المركبات غير البروتينية المحتواة على مجموعة sulfahydryl الكبدية

Hepatic nom protein sulfahydryl (NPSH) reactivity.

2-2 تقدير المركبات غير البروتينية المحتواة على مجموعة sulfahydryl للقلب

heart nom protein sulfahydryl (NPSH) reactivity.

3-2 تقدير المركبات غير البروتينية المحتواة على مجموعة sulfahydryl للكلى

kidney nom protein sulfahydryl (NPSH) reactivity.

VI -2 تقدير الإنزيمات المضادة للتأكسد : Enzymatic antioxydant

1 تقدير نشاط إنزيم الكتلاز الكبدي (CAT) Determination of hepatic catalase

2 تقدير نشاط إنزيم الكتلاز الكلوي Determination of kedny catalase activety

3 تقدير نشاط إنزيم الكتلاز القلبي Determination of heart catalase activity

لانجاز هذا البحث استعملت الجرذان البيضاء wistar albino rats و بلغ عددها 43 جرذا تراوحت أوزانها من 140-200 غ حيث تم تقسيمها إلى 6 مجاميع كل مجموعة تحتوى 7 حيوانات وضعت هذه الجرذان في أقفاص بلاستيكية شفافة و زودت بالمقدار الكافي من الغداء و الذي يحتوى على الكمية الكافية من اليود ليس بأقل من 200 ميكروغرام/كلغ بكمية تقدر بـــ 20 غ لكل فار ، و زودت الأقفاص برضاعات حاوية على ماء الشرب الحنفية العادي .

عزلت حيوانات التجارب في مكان واحد ووضعت تحت المراقبة قبل 10ايام من بدا الدراسة التجريبية

كما أعطى المستخلص الميثانولى لكل من *Salvia officinalis* و *Phlomis samia* لكل مجموعة على حدا وذلك بجرعة مقدرة بـــ 200 ملغ /كلغ مذابة في المحلول الفزيولوجى NaCL 0.9 %في حجم 10 مل/كلغ (83).

كما قمنا بجعل الحيوانات التجريبية تعانى من فرط الدرقية التجريبي و ذلك بأخذها لجرعة 0.3 ملغ/كلغ من L-thyroxine الصودى كل يوم حتى الانتهاء من التجربة و ذلك عن طريق الحقن تحت الصفاق ip باستعمال إبرة الانسلين (114).

وقد استعملت محقنة معدنية , Gastric tupe لإيصال المستخلصات النباتية إلى المعدة و كذلك المحلول الفسيولوجي لمجموعة الشاهد .

ثم تمت مراقبة الحيوانات من الساعة 8 صباحا حتى 4 مساءا و أخذت أوزانها كل 3 أيام و سجلت في جداول وذلك لمراقبة التغيرات الوزنية .

و للإيضاح قسمت المجموعات الحيوانية كالتالي :

المجموعة الأولى : تتكون من 7 جرذان تتلقى يوميا جرعة 10 مل/كلغ من المحلول الفزيولوجى 0.9% وهى بذلك تعتبر مجموعة الشاهد .

المجموعة الثانية : تتكون من 7 جرذان تتلقى يوميا جرعة 0.3mg /kg من L-thyroxine بالحقن تحت الصفاق بغية الحصول على جرذان تعانى من فرط الدرقية التجريبى Experimental hyperthyroidism .

المجموعة الثالثة : تتكون من 7 جرذان تتلقى حقنة تحت الصفاق بـــ0.3mg /kg L- thyroxine و كذلك تعامل بجرعة 200ملغ /كلغ من مستخلص *Phlomis samia* عن طريق محقنة معدية.

المجموعة الرابعة : تتكون من 7 جرذان تتلقى جرعة 200mg/kg من مستخلص *Phlomis samia* بواسطة محقنة معدية .

المجموعة الخامسة : تتكون من 7 جرذان معاملة مثل المجموعة الثانية ، بالإضافة إلى جرعة 200ملغ /كلغ من المستخلص المثانولى لـــ *Salvia officinalis* وذلك بمحقنة معدية معدنية .

المجموعة السادسة : تتكون من 7 جرذان تتلقى يوميا جرعة 200ملغ /كلغ من المستخلص المثانولى لـــ *Salvia officinalis* وذلك بمحقنة معدية معدنية .

أما التغيرات و التحاليل التي أجريت في هذه الدراسة تتمثل في الاتى :

تم تقدير النشاط المضاد للتأكسد لكل من المستخلصين وحالة فرط الدرقية التجريبي على القطفات السيتوزولية الكبدية و ذلك لغرض تقدير المؤشرات الإنزيمية وذلك كالتالي :

المواد:

المادة النباتية :

قمنا بجولة علمية لقطف نبتة *Phlomis samia* من ولاية ام البواقى وذلك فى يوم 19 مارس 2008 ثم غسلت النبتة بماء الحنفية ثم وضعت لتجف تحت الظل لمدة 3 اسابيع ، مع التقليب كل مرة بعدها قمنا بسحقها لنحصل على بودرة النبتة التى احتفضنا بها فى اكياس ورقية أو قطع جرائد إلى حين الاستعمال.

أما نبتة *Salvia officinalis* فتم قطفها من الحرم الجامعي يوم 2 افريل 2008 و عوملت بنفس الطريقة السابقة من حيث الغسل و التجفيف الى غيره ثم قمنا فى المخبر باستخلاص المادة النباتية عن طريق الميثانول و ذلك بجهاز retary evaporator و المادة المتحصل عليها قمنا بتجفيفها فى درجة حرارة 37 م° ثم احتفظنا بها في الثلاجة عند −20 م° حتى المعاملة .



صورة لنبات *Salvia officinalis*



صورة لنبات *Phlomis samia*

الحيوانات :

قمنا بإجراء تزاوج لذكور و ايناث الجرذان من نوع wistar albinos , و ذلك بوضعهم في قفص كبير لمدة 15 يوما مع تزويدهم بالمادة الغذائية و بماء الشرب , ثم بعد انقضاء فترة التزاوج نقوم بعزل الايناث الحوامل عن الذكور .بحيث نضع كل أنثى حامل gestante في قفص بلاستيكي و بعد 21 يوم تتم ولادة الجرذان وتقوم أمهم بإرضاعهم لمدة21 إلى 28 يوم أين تبدأ هذه الحيوانات حديثة الولادة تكتسي وبرها عندئذ نفصلها كل على حدا الذكور وحدهم و الايناث وحدهم ولا ننسى تزويدهم بالغذاء و الماء فى كل المراحل .

ننتظر إلى أن تكبر ذكور الجرذان حديثة الولادة و يصبح وزنها من 140 الى 200 غ فنقسمها الى 6 مجاميع كل مجموعة حاوية على 7 جرذان ثم نضع هذه الجرذان مثنى مثنى في أقفاص بلاستيكية و نتركها مدة 10 أيام لتتأقلم مع بعضها البعض , قبل بدا المعاملة التجريبية مع مراعاة أن الطعام التي تحصل عليه به ما لا يقل نسبته عن 200مكروغرام /كلغ من اليود .

الكيماويات : chemicals

(1)KCL :

- يستعمل بإذابة 1.15 غ منه في 100 مل من الماء المقطر و ذلك عند عملية التجانس .

(2) GN()

- استعملت البيئة الغذائية باذابتها و صبها في اطباق بيترى من اجل تقدير النشاط ضد المكروبى للمستخلصات النباتية .

(3) ellma's reagent (5,5'dithio-bis-(2-nitrobenzoic acid) DTNB ; 3-carboxy - 5-nitrophyl disulfide)

- حيث ذوبت 20 ملغ فى 5 مل من الدارىء phosphate buffer PHاستعملت لتقدير كمية المواد غير البروتينية الحاوية على مجموعة sulfahydryl(NPSH) .

(4)glutathione (GSH) :N-(N-L-Y+glutamyl-L-cysteinyl)glycine (sigma)

- ذوبت كمية قدرها 20 ملغ في 40 مل من مزيج حمض ثلاثي كلور اسيتيك اسيد و المحلول الملحيsaline بمعدل 1/1 وبعد دلك تم تحضير العديد من التخفيفات ليستعمل للمحلول القياسي لتقدير كمية المواد غير البروتينية الحاوية على مجموعة sulfahydryl (NPSH) .

(5) hydrogene peroxide (sigma)

- استعمل بتركيز 19 ميلى مول /لتر و ذلك لتقدير انزيم الكتلاز .

(6) malondialdehyde(MDA) (1,11,3,3-tetramethoxy propane) (sigma)

- حضرت بتراكيز عديدة (تخفيفات) وذلك قصد رسم المنحنى القياسي لمعايرة قياس الكميات الكلية لـــ TBARs الكبدية .

(7) n-butanol (poreac)

- استعمل لتقدير كميات الـــ TBARs الكبدية .

(8) thiobarbituric acid (TBA) (sigma)

- تمت إذابة 600 ملغ من الـــ thiobarbituric acid في 100 مل من الماء المقطر الساخن لمدة 10 دقائق ثم استعمل لتقدير الكميات الكلية للـــ TBBARs .

(9) trichloro acetic acid (TCA) (poreac) :

- اخذ 1 مل من TCA المركز 100% ثم وصلت إلى 10مل بالماء المقطر و استعمل المحضر لترسيب البروتينات أثناء تقدير كميات المواد غير البروتينية المحتواة على مجموعة (SH).

(10) TSH reagent kit :

- من اجل تقدير الهرمون المحفز للغدة الدرقية

(11) T3 reagent kit ;

- من اجل تقدير هرمون T3

(12) T4 reagent kit :

- من اجل تقدير هرمون T4

(13) protein totaux reagent :

- تقدير البروتينات الكلية

(14) cholesterol reagent kit :

- تقدير كمية الكلسترول فى البلازما

(15) glycaemia reagent kit:

- قياس نسبة السكر فى الدم

(16) cholesterol HDL :

- من اجل تقدير الليبوبروتينات الثقيلة

(17) triglycerides :

- تقدير كمية ثلاثى الغلسيريد

(18) creatinine:

- تقدير كمية الكرياتينين

(19) quercetin:

- تم تحضيره بوزن 125 ملغ و اذابتها فى 50 مل من الميثانول و ذلك لتقدير الفلافونودات الكلية للمستخلصات النباتية

(20) methanol:

- استعمل لاستخلاص المادة النباتية و اذابة بعض المحاليل

(21) ALCL3:

- يتم تحضيره باذابة 3 غ من هذه المادة الكميائية فى 150مل من الميثانول ليتم بعد ذلك تقدير كمية الفلافونويدات فى المستخلصات النباتية .

(22) B-caroteine :

- يتم تحضير **B-caroteine** بوزن 0.5 ملغ و إذابتها في 1 مل من الكلوروفورم .

(23) chlorophorme :

- يستعمل الكلوروفورم لإذابة **B-carotene**

(24) BHT

- يتكون بإذابة 2ملغ في 1 مل لتقدير البيتا كاروتان .

(25) linolieque acid :

- يستخدم 25 مكرولتر منه فى كل اختبار لتقدير البيتا كاروتان .

(26) tween :

- يستعمل فقط قطرات منه لتقدير البيتاكاروتان .

(27) DPPH :

- نقوم بوزن 40 ملغ وادابتها فى 10 مل من الميثانول

(28) K3Fe(CN) 6 :

- وذلك باذابة 25 غ فى 100 مل ماء مقطر .

(30) gumme arabique 1% :

- و ذلك باذابة 1 غ gumme arabique فى 100 مل لتقدير عديدات الفينول

(31) acid phosphorique 84% :

الدواريء و المحاليل : bufer and solution

phosphate buffer solution (ph 7.4 PH8) 0.1M يتم تحضيره بأخذ كمية قدرها 13.6 غ من (potassium dihydrogen-phosphate) و إذابتها في 1000 مل اى ما يعادل 1 ل ثم يعدل إلـــ PH بإضافة محلول مكون من 14.98 غ من K_2HPO_4 مذابة في 1000 مل ثم يمزج المحلولان و يتم تعديل إل PH و ذلك إلى غاية الحصول على PH 7.4 و يستعمل هذا الداريئ في تقدير إنزيم الكتلاز الكبدي و محلول ذو الــ PH 8 يستعمل في تقدير المكونات غير الروتينية الحاملة لمجموعة إلـــsulfahydryl (NPSH) .

الطرق:

اولا : استخلاص المادة النباتية لـــ *Salvia officinalis* و *Phlomis samia* و دراستها مخبريا :

I – استخلاص المادة النباتية (83):

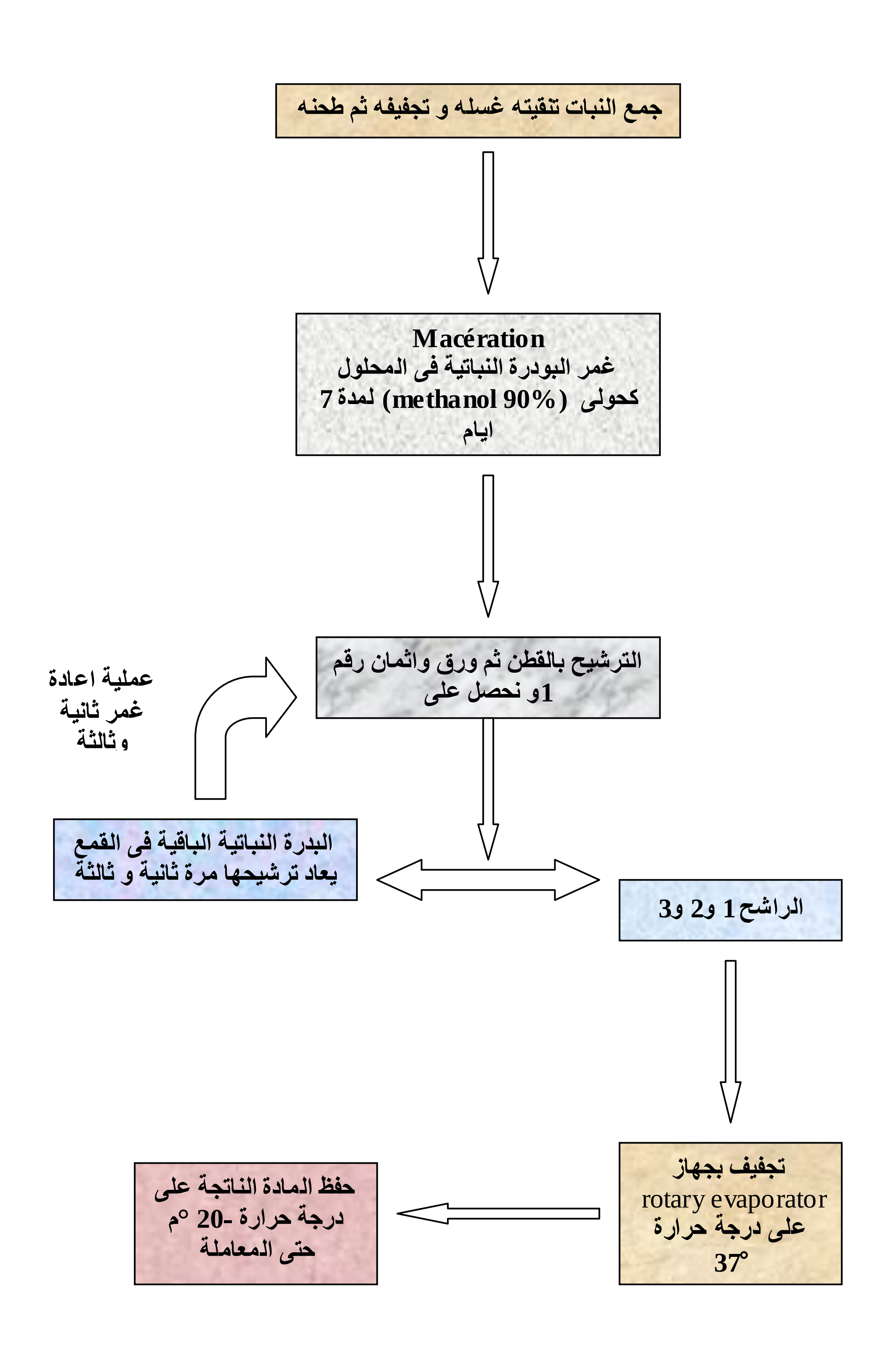
بعد عملية القطف لكل من النبتتين الجزائريتين *Salvia officinalis* و *Phlomis samia* قمنا بالتأكد من التسمية العلمية الصحيحة من خلال اخذ النبتتين إلى الأستاذ الدكتور لعور حسين أستاذ محاضر بجامعة فرحات عباس ولاية سطيف وبعد التأكد من التسمية الصحيحة للنبتتين الطبيتين الجزائريتين ، نقوم بغسل كلا النبتتين و تنقيتهما من الشوائب ، ثم تجفيفهما تحت الظل لمدة ثلاثة أسابيع مع التقليب من حين لآخر ، ثم نقوم بطحن النبات حتى نحصل على بودرة ناعمة و بهذا نكون قد وصلنا إلى أهم مرحلة هي الاستخلاص .

تتم عن طريق غمر المادة النباتية في محلول كحولي و هو الميثانول و ذلك لمدة سبعة ايام مع التحريك بين فترة و اخرى ، بعد الانتهاء من الغمر الـــ macération (النقع) ، نقوم بترشيح المادة محلول المادة النباتية بواسطة ورق الترشيح من نوع واثمان رقم 1 مع اعادة الترشيح مرتين .

اما المادة النباتية المتبقية نعيد نقعها مرة ثانية و لنفس المدة السابقة .

الراشح المتحصل عليه فى المرحلة الاولى نركزه و ذلك باستخدام جهاز اللتبخير rotary evaporator الذى يقوم بتبخير الكحول و بالتالى يبقى مستخلص المادة النباتية وحده .

بهذه العملية نكون قد حصلنا على كل من مستخلصي النبتتين بعد هذا نحتفظ به على درجة حرارة –20 م° إلى غاية الاستعمال .



شكل رقم – 19– يوضح مراحل عملية الاستخلاص .

II – تقدير كمية عديدات الفينول و الفلافونويدات في المستخلصات النباتية :

1– تقدير كمية الفلافونويدات في تركيز معين من المستخلص النباتي :

- **مبدأ البروتوكول :**

فلافونويدات المستخلص الميثانول ى للنبتتين تم تقدير كميتها حسب طريقة trichlorure d'aluminium(172) .

- **المحاليل الكميائية المستعملة :**

1- quercetine 50ùg /1 ml

2- rutine

3- $AlCl_3$ (2 %, dans le méthanol).

4- methanol

- **خطة و طريقة العمل :**

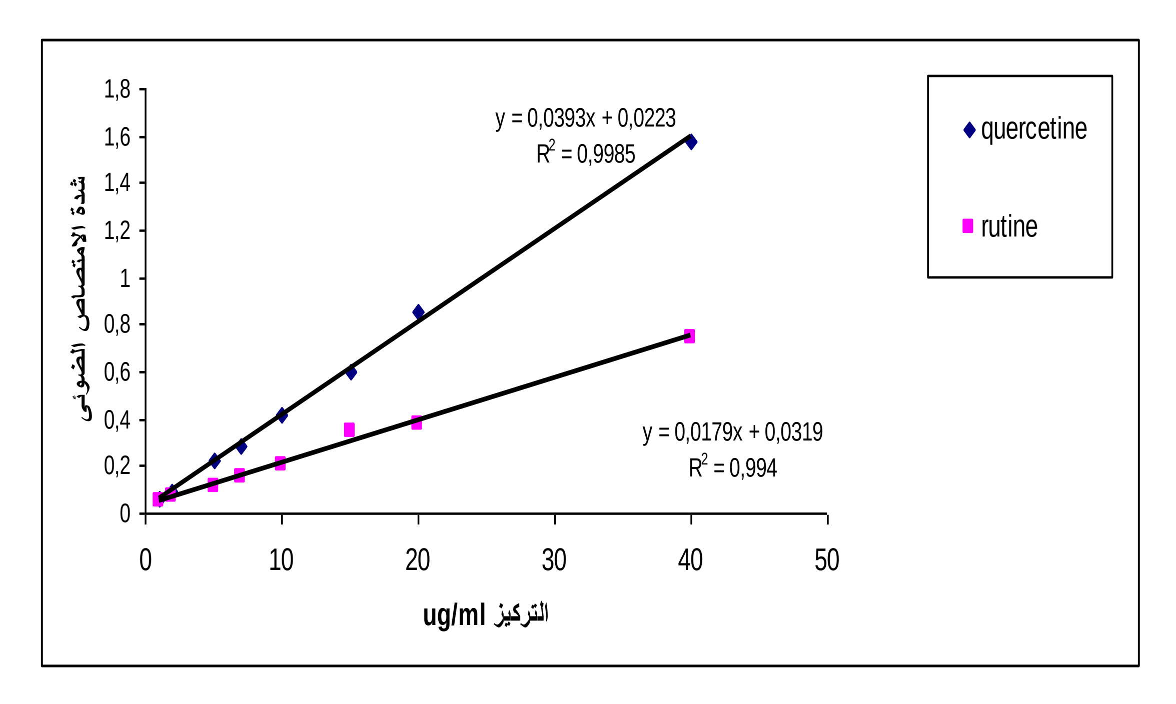
- تحضير المنحنى القياسى لكل من quercetine و rutine .

نقوم بتحضير تخفيفات من 0–40 µg/ml بإضافة الميثانول للمحلول الأم لكل من quercetine و rutine ثم نضيف الى كل تخفيف 1 مل من $AlCl_3$ (2 %, dans le méthanol). ثم نقوم بالرج و الانتظار لمدة 10 دقائق في الظلام بعدها نقرا في جهاز مقياس الشدة الضوئية على طول موجة 430 نانومتر بحيث نعمل 3 اختبارات لكل عينة .

نضع 1 مل من المستخلص النباتي و نضيف اليه 1 مل من $AlCl_3$ ثم نقوم بالرج ونقرا فى المطياف على طول موجة 430 نانومتر بعد 10 دقائق ، نقوم بثلاثة اختبارات فى كل تركيز للمستخلص.

- **العمليات الحسابية :**

النتائج المتحصل عليها نقوم بمعايرتها مع المنحنى القياسى لمادتى quercetine و rutine ويكون تركيز الفلافونويدات مقدرا بموافقته ا من المنحنى القياسى للـــ quercetine و rutine فى 1 غرام من المستخلص (mg EQ / g E) و .(mg ER / g E).



الشكل رقم 20 : المنحنى القياسي للــ quercetine و rutine .

2- تقدير كمية المركبات المتعددة الفينولية في عينات المستخلصات النباتية :

- **مبدأ البروتوكول :**

تقدير الفينولات المتعددة في المستخلص النباتي تم حسب طريقة bleu de Prusse 1977 (170) المعدلة من قبل Graham 1992 (171) .

هذه الطريقة تعتمد على أكسدة الفينولات المتعددة لــ ferricyanide de potassium ($K_3Fe[CN]_6$) لأجل إعطاء ايونات ions ferreux (Fe^{2+}) هذه الأخيرة تتفاعل مع chlorure de fer ($FeCl_3$) لإعطاء مركب ذو اللون الأزرق مخضر تقرا كثافته الضوئية على طول موجة 700 nm .

- **المواد المستعملة في التفاعل :**

1- $K_3Fe(CN)_6$ (0.016 M)0.5%

2- $FeCl_3$ (0.02 M, dans le HCl 0.1N)

3- solution stabilisante :

3-1 gamme arabique 1%

3-2 acide phosphorique 85%

3-3 eaux distillées 180 ml

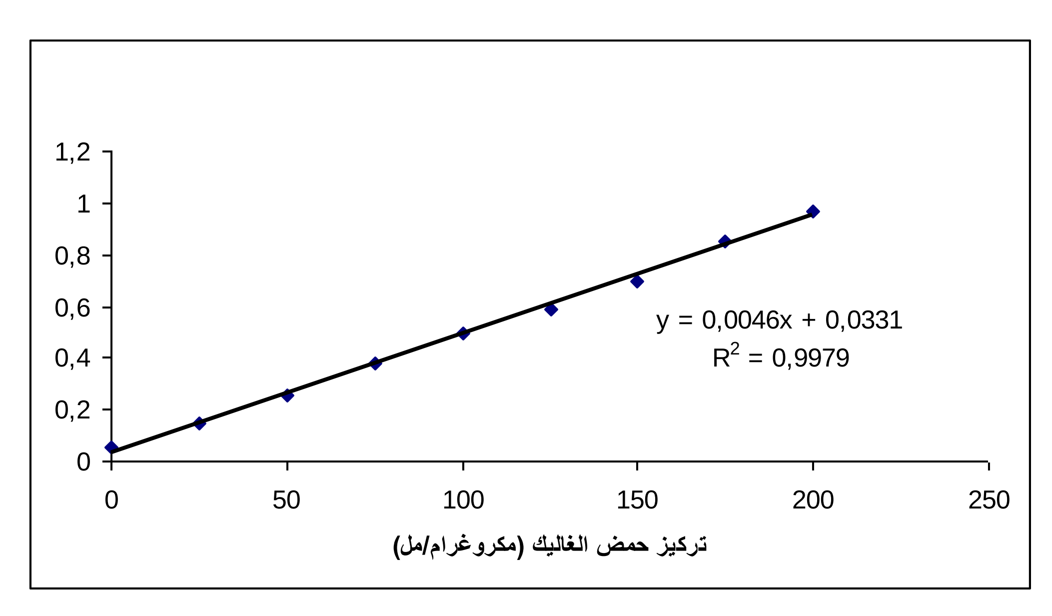
حيث تحفظ جميع هذه المحاليل في الثلاجة .

- **خطة العمل :**

نضع في أنابيب اختبار 0.1 مل من العينة (extract) ثم نضيف 3 مل من الماء المقطر ثم نقوم بالرج و نضيف 1 مل من $K_3Fe(CN)_6$ (0.016 M) ثم ننتظر دقيقة و نضيف ,) (0.02 $FeCl_3$(M في HCl 0.1N بعد مرور 15 دقيقة نضيف 5 مل من المحلول المثبت يحتوى على 30 ml phosphoric acid 85 %, و 90 ml من الماء المقطر و 30 ml Gomme Arabic 1% ثم نقوم بالرج و بعد ذلك القراءة على طول موجة 700 نانومتر بالمغايرة مع الشاهد .

و نقوم بمقارنة النتائج مع المنحنى القياسي gallic acid.

نعمل تخفيفات متتالية من acide gallique (500ùg /ml) يكون ذلك باضافة مزيج من الميثانول و الماء المقطر ثم نكمل بقية المراحل التي انجزناها في العينة و نقرا على طول موجة 700 نانومتر .



الشكل رقم 21 : يوضح المنحنى القياسي لحمض الغاليك .

- **العمليات الحسابية :**

يحسب تركيز الفينولات المتعددة انطلاقا من المنحنى القياسي مقدرا ملغ الموافق للـــ gallic acid الموجود في غرام من المستخلص .(mg EAG / g E)

III – الخاصية ضد الجذرية لمستخلصى *Phlomis samia* و *Salvia officinalis* من خلال اختبار DPPH :

- **المبدأ :**

الخاصية ضد الجذرية للمستخلص الميثانولى ***Phlomis samia*** و ***Salvia officinalis*** تم تقديرها فى الوسط الخارج خلوى *in vitro* من خلال اختبار DPPH ،هذه الطريقة تستخدم الـــ DPPH (2,2'-diphenyl-1-picrylhydrazyl) ذو اللون البنفسجى كمفاعل الذى يرجع الى 2,2'-diphenyl-1-picrylhydrazine (Cuendet et al., 1997; Burits and Bucar, 2000) و يتغير لونه الى الاصفر فى وجود مستقبل للالكترون الحر .التغير فى حركية اللون تقاس على طول موجة 517nm (168) (169) .

- **المواد والطرق :**

1- methanol .

2-DPPH (2,2'-diphenyl-1-picrylhydrazyl) 0.004 %..

3-different [] of Phlomis samia extract.

4- different [] of Salvia officinalis extract

نقوم بوضع 50 µl من المستخلص الميثانولى للنبتة من كل تركيز في أنابيب مزدوجة و نضيف إليها 5 مل من DPPH 0.004 % المذاب في الميثانول ،ثم نقوم برج الأنابيب رج خفيف ونتركها لمدة 30 د فى الظلام .ونقيس الكثافة الضوئية على طول موجة 517 nm النتائج التي تحصلنا عليها تقارن مع الـــ BHT المأخوذ كمضاد للأكسدة مرجعي .

- **العمليات الحسابية :**

نسبة التثبيط(I %) للجذر الحرDPPH من قبل المستخلصات النباتية تحسب كمايلى :

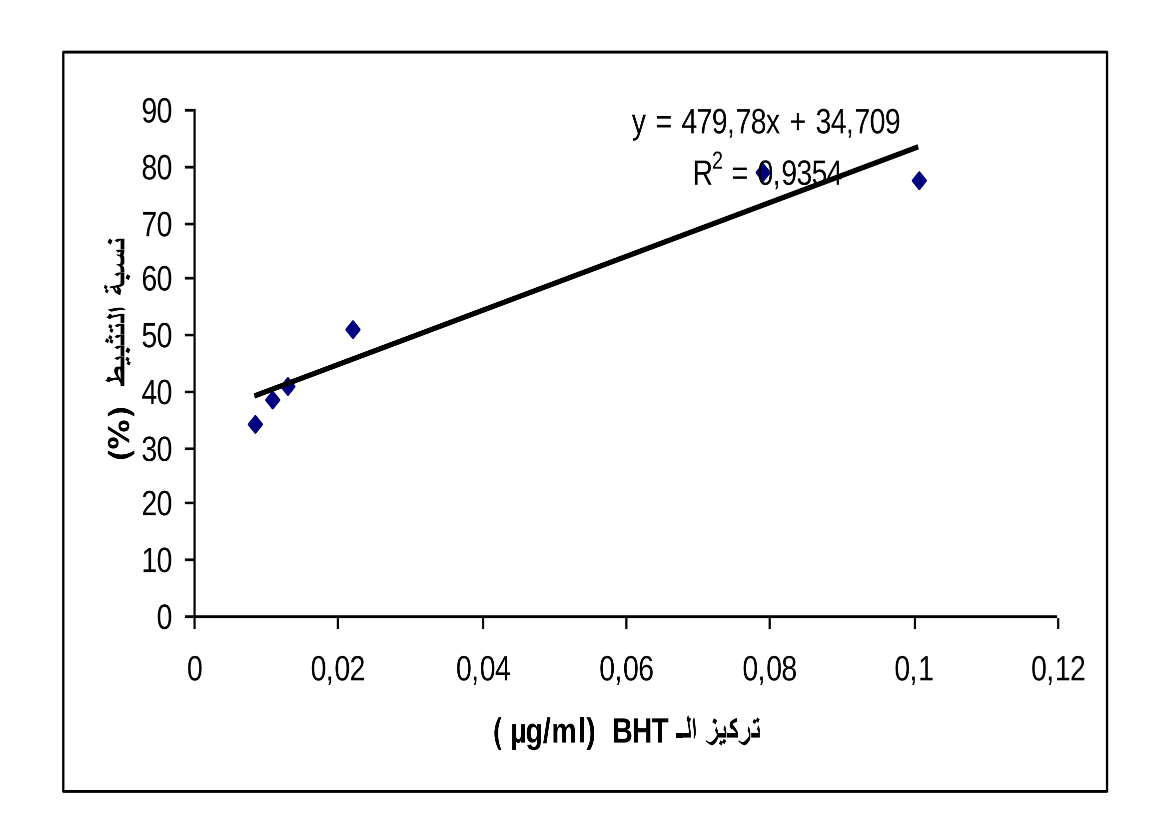
$$I\ \% = [(A_C - A_E) / A_C] \times 100$$

حيث ان :

A_C: شدة الامتصاص الضوئى في غياب المثبط (شاهد سلبى) .

A_E : شدة الامتصاص الضوئى في وجود المثبط(عينة المستخلص).

تركيز المستخلص النباتي المثبط لـــ 50% من نشاط جذر DPPH (IC_{50}) تحسب عن طريق معادلة منحنى نسبة التثبيط تبعا لتركيز المثبط (المستخلص) المقدرة بـــ µg / ml مقارنة مع تلك للـــ BHT القياسي .



الشكل رقم22: المنحنى القياسي للـــBHT .

IV- الخاصية المضادة للأكسدة لمستخلصي *Phlomis samia* و*Salvia officinalis* من خلال اختبار **β-carotene / linoleic acid** :

- **المبدأ :**

الخاصية المضادة للاكسدة لمستخلصى النبتتين Phlomis samia وSalvia officinalis درست من خلال اختبار β-carotene / acid linoleic ، هذه الطريقة تعتمد على قدرة المستخلص الميثانولى على تثبيط تشكل diene hydroperoxydes من اكسدة حمض الـــ linoleic(167) .

- **تحضير الخليط :**

نقوم بإذابة 0.5 غ من B-caroteine في 1 مل من الكلوروفورم في أنبوبة مغطاة بالألمنيوم و نضيف له 25 مكرولتر من linoleic acid ثم نضيف ال tween حتى يصبح الوزن 200 غ ثم نقوم بتبخير المزيج في جهاز retary evaporation ثم نضيف 100 مل من الماء المشبع بالأكسجين (100 ml / min / 30 min) مع خلط قوى.

- **خطة العمل :**

نقوم بوضع 350 µl من العينة المراد اختبارها (extract) و نضيف إليها 2.5 مل من الخليط السابق و نضبط الوقت على ساعة ثم نقرا الكثافة الضوئية على طول موجة 490 نانومتر ثم نقرا كل ساعة على مدار 6 ساعات الأولى .

ثم نقرا بعد 24 ساعة و بعد 48 ساعة . مع العلم انه تجرى 3 اختبارات لكل عينة .

1- لمقارنة النتائج نقوم و بنفس الطريقة بتحضير الـــ BHT كشاهد ايجابي (شاهد ايجابى) بإذابة 2 ملغ/مل و وضع 350µl في كل أنبوبة مع إجراء 3 اختبارات لكل عنية و نضيف المزيج .

2-بنفس الطريقة يتم تحضير الميثانول و الماء كشاهد سلبي .

3- تتم القراءة على طول موجة 490 nm بعد 1سا، 2سا، 3سا، 4سا، 5سا، 6سا،24 و48 سا.

- **العمليات الحسابية :**

النسبة المؤوية للنشاط المضاد للأكسدة (AA %) يحسب كمايلى :

$$AA\ \% = (A_E / A_C) \times 100$$

حيث ان

A_E : الامتصاص فى وجود المستخلص .

AC :شدة الامتصاص الضوئى فى وجود الشاهد الاجابى الــBHT

ملاحظة : النسبة المؤوية للنشاط المضاد للأكسدة (AA %) المأخوذة للمقارنة هي المقاصة بعد 24 ساعة .

V- النشاط ضد الميكروبى و ضد الفطرى للنبتتين :

1 – تحضير البيئة الغذائية :

قمنا بتحضير البيئة الغذائية **GN** من خلال تسخينها فى حمام مائى حتى الذوبان ، ثم وقرب موقد بنزن تم صبها فى اطباق بيترى قطرها 9 سم بمقدار 25 مل تقريبا لكل طبق .

2 – استنبات الكائنات المجهرية :

بعدما تجف البيئة الغذائية نصب فوق كل طبق بيترى محلول مخفف معقم لنوع من البكتيريا او الفطر المراد استنباته ، ثم نترك الاطباق تجف .

3 – تحضير الأقراص و الآبار:

نحضر قصاصات دائرية من ورق واتمان رقم 1 قطرها 5 مليمترdiscs ، نعقمها في جهاز الاوتوكلاف ، ثم نشبع كل قرص بواحد من المستخلصات النباتية ونتركه حتى يجف ، كما نقوم بإحداث آبار في البيئة الغذائية لوضع بودرة المادة النباتية المبللة بقطرات من الماء المقطر .

4 – الحضن :

نقوم بحضن أطباق بيترى على درجة حرارة 37 °م لمدة 24 سا الى 48 سا .

ثم نقيس المساحة التثبيطية المحيطة بالقرص او البئرinhibition zones ، مع استعمال قرص مشبع بالميثانول كشاهد سلبي .

أما الأنواع البكتيريا و الفطريات المستعملة في هذه الدراسة موضحة كمايلى .

نوع الفطر	**Aspergillus sp**
البكتريا	**Pseudomonas sp gram (-)** **Staphylococcus sp gram (+)** **Klebsiella sp gram (-)** **Esherichia coli gram (-)** **Condida**

ثانيا : تأثير كل من مستخلصي *Salvia officinalis* و*Phlomis samia* و حالة فرط الدرقية التجريبي على الغدة الدرقية و الأعضاء ذات العلاقة و حالة الجهاز الدفاعي المضاد للتأكسد

I- معاملة الحيوانات :

حيوانات التجارب و كما ذكرنا سابقا قسمت الى ستة مجاميع تضم كل واحدة سبعة جرذان وزنها 140-200 غ و عوملت كمايلى :

المجموعة الاولى : تلقت محلولا ملحيا NaCL 0.9% و ذلك بواسطة محقنة معدية معدنية طول فترة التجربة .

المجموعة الثانية و **الثالثة** و **الخامسة** تلقت حقن تحت الصفاق ب 0.3 ملغ /كلغ من مادة L- thyroxine وذلك مدة ثمانية ايام متواصلة دون انقطاع ثم المجموعة الثالثة و الخامسة بالإضافة إلى الحقن تحت الصفاق بــ L- thyroxine 0.3 ملغ/كلغ استمرت فى اخذ جرعة 200ملغ /كلغ و ذلك بواسطة محقنه معدنية معدية فى حجم 10 مل /كلغ و ذلك بالمستخلصين *Phlomis samia* و *Salvia officinalis* على التوالي و ذلك إلى غاية الانتهاء من التجربة (مدة 20 يوم) ، أما المجموعتين الرابعة و السادسة فتلقت جرعة 200 ملغ /كلغ من على التوالي*Phlomis samia* و *Salvia officinalis* دون ان ننسى إن كل الحيوانات أخذت أوزانها قبل بدا المعاملات و كل ثلاثة ايام من مدة التجربة مع مراقبة اى تغيرات إكلينيكية تطرأ على الجرذان .

اختبار تمهيدي لتحديد الجرعة القاتلة لــ 50 % من حيوانات التجارب :

Preliminary LD 50 test

قسمت حيوانات التجارب الى عدة مجاميع تضم كل مجموعة 8 فئران ، وتمت معاملتها بجرعات مختلفة من المستخلصات النباتية باستعمال محققة معدية .

	الجرعة (ملغ /كلغ)							المجموعة الشاهدة
S officinalis	200	400	500	1000	2000	4000	5000	(0.9%)Nacl
P samia	150	300	500	1000	2000	4000	5000	

مع مراقبة الحيوانات لمدة 72 سا .

II- تأثير كل من مستخلصي *Salvia officinalis* و*Phlomis samia* و حالة فرط الدرقية التجريبي على الغدة الدرقية :

Effect of salvia officinalis and phlomis samia and hyperthyroidism state on thyroid gland :

1- وزن جسم الجرذ الأبيض و وزن الغدة الدرقية والوزن النسبي للغدة الدرقية :

Body weight , thyroid and relative thyroid weights:

بعد الانتهاء من مختلف المعاملات التجريبية على الجرذان البيضاء و بالضبط في اليوم (28) نقوم بأخذ كل جرذ على حدا و بعد الانتهاء من جمع الدم في أنابيب بها مادة الهيبارين المضادة للتجلط ، نقوم بقتل الحيوان بعد الانتهاء من اخذ الدم ذلك بسحب الرأس و الذيل في اتجاهين متعاكسين وعند التأكد من موت الحيوان نقوم بفتحه بسرعة فائقة ، ثم ننزع الغدة الدرقية فوق قالب من الجليد و بعناية فائقة و تركيز تام .
حين نفرغ من استئصال الغدة الدرقية نقوم بوزنها مباشرة و ذلك لتقدير الوزن النسبي للغدة الدرقية مقارنة مع وزن الجرذ .

- و بنفس الطريقة السابقة نقوم باستئصال كل من الكبد الكلية و القلب و وزنهم كل على حدا لتقدير الأوزان النسبية لكل عضو مقارنة مع وزن الجرذ الخاص به .

2- Liver and relative liver weight .

3- Kidney and relative kidney weight .

4- Heart and relative heart weight

III– الدراسة المرفولوجية و الهستوباتولوجية للغدة الدرقية :

Thyroid morphological and histological study

فى كل مجموعة من المجاميع الجرذان السابقة قمنا اخذ فص من الغدة الدرقية بازالته بسرعة فائقة على قالب من الجليد ثم وضعت الغدة الدرقية و الأعضاء الموجهة للدراسة النسيجية فى محلول 10% Neutral buffred formalin، و تم إجراء المقاطع النسيجية وفق المراحل الموضحة كالتالى

اخذ العينات :

تم توضيح كيفية اخذ العينات مسبقا .

التثبيت :

يتم من خلال غمر الاعضاء المراد انجاز مقاطعها فى محلول الفرمول 10% الذى يرتبط بعديدات الببيتيد و البروتينات ويثبتها (يمنع ذوبانيتها).

الغسل ،نزع الماء ، التشفيف :

نقوم بغسل العضو من الفرمول بالماء العادى ، ثم تمرير العينات فى سلسة متتالية من تراكيز الكحول حتى الوصول الى محلول الكحول النقى و لمدة 24 ساعة ، من اجل نزع الماء ،ثم نمر الى مرحلة التشفيف (l'éclaircissement) من خلال غمر العينات قيد الدراسة فى مذيب للبرافين و هو الـــ le xylène فى هذه الحالة .

الطمر :

يتم من خلال وضع العينات فى حمام من البرافين مدة ساعتين (Embadded in paraffin)، ذلك للسماح بدخول البرافين الى داخل الانسجة ، معوضا بذلك المذيب .

تشكيل القوالب :

من خلال ملا قوالب العينات بشمع البارافين ذلك من اجل الحصول على صلابة تسهل عملية القطع ، كما يحفظها من التلف لأعوام .

تحضير المقاطع و لصقها على الشرائح الزجاجية :

تم انجاز قطع لقوالب البرافين من خلال جهاز microtome فتتحصل على شريط سمكه 5 ميكرومتر ، نقوم ببسطه و إلصاقه على شرائح زجاجية مغطاة بالجيلاتين (سائل للصق) ، ثم نجفف الشرائح الزجاجية عند 37°م.

التلوين :

لونت المقاطع النسيجية بصبغة l'éosine-ématoxilne حيث يعمل Hematoxylin على صبغ الانوية باللون الأزرق البنفسجي القاتم ، ثم تغسل الشرائح من الصبغة الزائدة بالماء ، ويعاد صبغها مجددا بصبغة l'éosine التي تلون السيتوبلازم باللون الوردي، ثم تمت مشاهدة المقاطع النسيجية تحت المجهر الضوئي مع تغيير التكبير لدقة الملاحظة.

IV – تقدير هرمونات الغدة الدرقية: Thyroid hormones assay

قمنا بجمع الدم بأخذه من العين في أنابيب حاوية على الهيبارين ، ثم فصلنا المصل عن طريق وضع الأنابيب الدم في جهاز الطرد المركزي وضبط الجهاز على سرعة 6000 دورة في الدقيقة مدة 15 دقيقة ، بعدها يؤخذ المصل ويوضع في أنابيب مزدوجة مرقمة تخزن على درجة حرارة -20 م° إلى حين إجراء التحاليل المخبرية .

لقد تم تقدير هرمونات الدرقية الحرة T3 وT4 و الهرمون المحفز لنشاط الغدة الدرقية TSH بواسطة commercially available kit .

V – تقدير المؤشرات البيوكميائية المصلية :

تم تقدير المؤشرات البيوكميائية عن طريق تفاعلات انزيمية لونية بواسطة جهاز التحليل الذاتى auto analyseur من النوع (Technicon RA et Opera systems № de ref. T01-2801-56) .

1 –تقدير تركيز السكر فى الدم :

يمكننا تقدير تركيز السكر فى المصل تبعا لتفاعلات إنزيمية لونية معتمدة على تفاعل glucose مع إنزيم glucose-oxydase .

- **المبدأ:**

إنزيم glucose-oxydase يؤكسد glucose إلى l'acide gluconique و (H_2O_2) hydrogène peroxyde الناتج يستقبل من قبل phénol-aminophenazone فى وجود انزيم peroxydase (POD) حسب التفاعل الاتى :

$$\beta\text{-Glucose} + O_2 + H_2O \xrightarrow{GOD} \text{Acide Gluconique} + H_2O_2$$

$$H_2O_2 + \text{Phénol} + \text{Aminophenazone} \xrightarrow{POD} \text{Quinone} + H_2O$$

شدة الكثافة الضوئية لمجموعة الكينين الناتجة تقاس على طول موجة505 نانومتر وتدل هذه الكثافة على تركيز السكر فى المصل(91) (92)

2 -تقدير تركيز الكلسترول الكلى :

يمكن تقدير الكلسترول بعدة طرق ،القديمة منها تعتمد على تفاعلات لونية أما الطرق المعتمدة حاليا تعتمد على تفاعلات إنزيمية (93) في دراستنا الحالية قدر تركيز الكلسترول استنادا إلى تفاعل **Trinder** باستعمال معامل **Boehring Mannhein** .

- **المبدأ :**

$$\text{Cholestérol estérifié} + H_2O \xrightarrow{\text{Cholestérol estérase}} \text{Cholestérol} + \text{acide gras.}$$

$$\text{Cholestérol} + O_2 \xrightarrow{\text{Cholestérol oxydase}} \Delta\text{- 4Cholesténone} + H_2O_2.$$

$$H_2O_2 + \text{phénol} + \text{chromogène (amino 4 phénazone)} \xrightarrow{\text{Peroxydase}} \text{Quinone imine}$$

الشدة الضوئية لمجموعة الكينون الامينية تقاس على طول موجة nm500 وتدل على كمية الكلسترول الموجودة بعينة المصل .

3 -تقدير كمية الغليسريدات الثلاثية في المصل :

تم تقدير الغليسريدات الثلاثية تبعا لطريقة إنزيمية لونية .

- **المبدأ :**

يعتمد مبدأ التفاعل على تقدير الغليسرول المتحرر نتيجة فعل إنزيم هدم الليبيدات lipase enzym .

$$\text{Triglycérides} \xrightarrow{\text{Lipase}} \text{Glycérol} + \text{acides gras}$$

Glycerol Kinase

Glycerol + ATP ⟶ Glycerol 3 phosphate + ADP

Glycerol 3 phosphate Oxydase

Glycerol 3 phosphate ⟶ Dihydroxyacétone phosphate + H_2O_2

Peroxydase

$2H_2O_2$ +Phénol +amino-4-phénézone ⟶ Quinone imine + 4 H_2O

الشدة الضوئية لمجموعة الكينون الامينية تقاس على طول موجة**500 nm** وتدل على كمية الغليسريدات الثلاثية الموجودة بعينة المصل .

4 -تقدير كلسترول الـ HDL :

تقدير كلسترول **HDL** يتم بعد ترسيب كل من LDL و .VLDL تحت تاثير مفعل الـ phosphotungstique المرتبط بـ chlorure de magnésium ، (ref.T01-2801-56, 6×5ml) اذا يتم تقدير الـ **HDL** فى القطفة الطافية الناتجة عن عملية الطرد المركزى للمركبات المترسبة بنفس الطريقة المتبعة فى تقدير الكلسترول الكلى (93) .

5 -تقدير كلسترول الـ LDL :

علاقة **Friedewald (1972)** الحسابية تسمح باستنتاج كمية الكلسترول **LDL** فى العينة إذا كانت تركيز الغليسريدات الثلاثية **TG** اقل من **3,5 g/l** **(4 mmol/l)** كالتالى :

LDL-C = CT - [HDL-C + (TG/5)]

6 -تقدير كمية البروتينات الكلية :

تقدير كمية البروتينات الكلية فى العينة يتم وفق تفاعل بيوريه.

- **المبدأ :**

تشكل البروتينات في الوسط القاعدي مع ايونات النحاس معقد لونى يمكن قياس كثافته الضوئية على طول موجة 540 نانومتر ، شدة اللون تدل على كمية البروتينات فى العينة .

7 ـتقدير كمية الـ *créatinine* فى العينة :

يمكن تقدير كمية الـــcréatinine الموجودة في العينة من خلال التفاعل الحركي اللوني للـــ créatinine في الوسط القاعدي مع حمض البكريك l'acide picrique ،سرعة تشكل هذا المعقد تتوافق وكمية créatinine في العينة .

تحضير القطفات السيتوزولية الكبدية : preparation of liver cytosolic fraction

قتلت حيوانات التجارب نتيجة استنزاف الدم منها ، فاخذ كل فار على حدا و قمنا بتشريحه حيث عزلت الكبد بسرعة فائقة و غسلت عدة مرات بمحلول فيزيولوجى ملحي (NACL 0.9%) مبرد ثم جففت الكبد باستعمال ورق تجفيف و وضعت فوق زجاجة باردة ثم وزنت بسرعة و قطعت إلى قطع صغيرة و أخذ 1 غ من نسيج الكبد في أنابيب باردة و أضفنا له 9 مل من محلول KCL المبرد (1.15%) ثم قمنا بعملية التجانس و ذلك بواسطة جهاز ultra turex بعد الانتهاء من عملية التجانس تفرغ الأنابيب في أنابيب أخرى خاصة بجهاز الطرد المركزي و تضبط النابذة على 4000 دورة لمدة 10 دقائق و درجة حرارة 4 م° و بعد الانتهاء من الطرد المركزي نأخذ قطفة الطافية (القطفة السيتوزولية الطافية) و تحفظ في أنابيب مرقمة (122) و على درجة حرارة −20 م° إلى حين استعمالها لقياس وتقدير المؤشرات الإنزيمية (CAT) و المؤشرات اللاإنزيمية (TABPS) و المركبات غير البروتينية الحاوية على مجموعة الـــ sulfahydryl (NPSH) .

و قدرت كل القياسات باستعمال مقياس الطيف الضوئي spectrophotometre .

VI−1 تقدير المؤشرات اللاانزيمية :

1−تقدير المواد الكلية للـــ TBARS:

شكل 23 : تكون الجسور من نوع MDA-TBA.

- **مبدأ البروتوكول التجريبي :** Principle

يعتمد التفاعل على ارتباط جريئة MDA (للعينة) مع جزيئتين من thiobarbituric و ذلك تحت تأثير درجة الـــ PH منخفضة وسط حمضي (من 2 إلى 3) و ذلك تحت درجة حرارة 95 م° لمدة 15 دقيقة حيث ينتج لون وردى (pigment pink) و الذي يتم استخلاصه بواسطة إضافة بتانول n-butanol و بهذا يمكن قراءة الكثفة الضوئية على طول موجة قدرها 535 نانو متر nm .

الكواشف و المحاليل : reagent and solvents

1-thiobarbituric acid .

2-TCA 20%

3-n-butanol .

4- malondialdehyde standart : (1.1.3.3-tetramethoxy propane) MDA

استعملت مادة MDA لتحضير تخفيفات متسلسلة منها وهذا لرسم المنحنى القياسي للـــMDA .

خطة و طريقة العمل :

يتم تقدير كمية TBARS حسب المراحل الثلاثة التالية :

1–نؤتى بأنابيب اختبار سعتها 10 مل نضع في الأنبوب 0.5 مل من العينة المراد اختبارها و نضيف إليها 0.5 مل من محلول الــ TCA(20%) ثم نضيف 1 مل من**thiobarbituric acid** مع العلم انه يجب إعداد اختبارين لكل عينة .

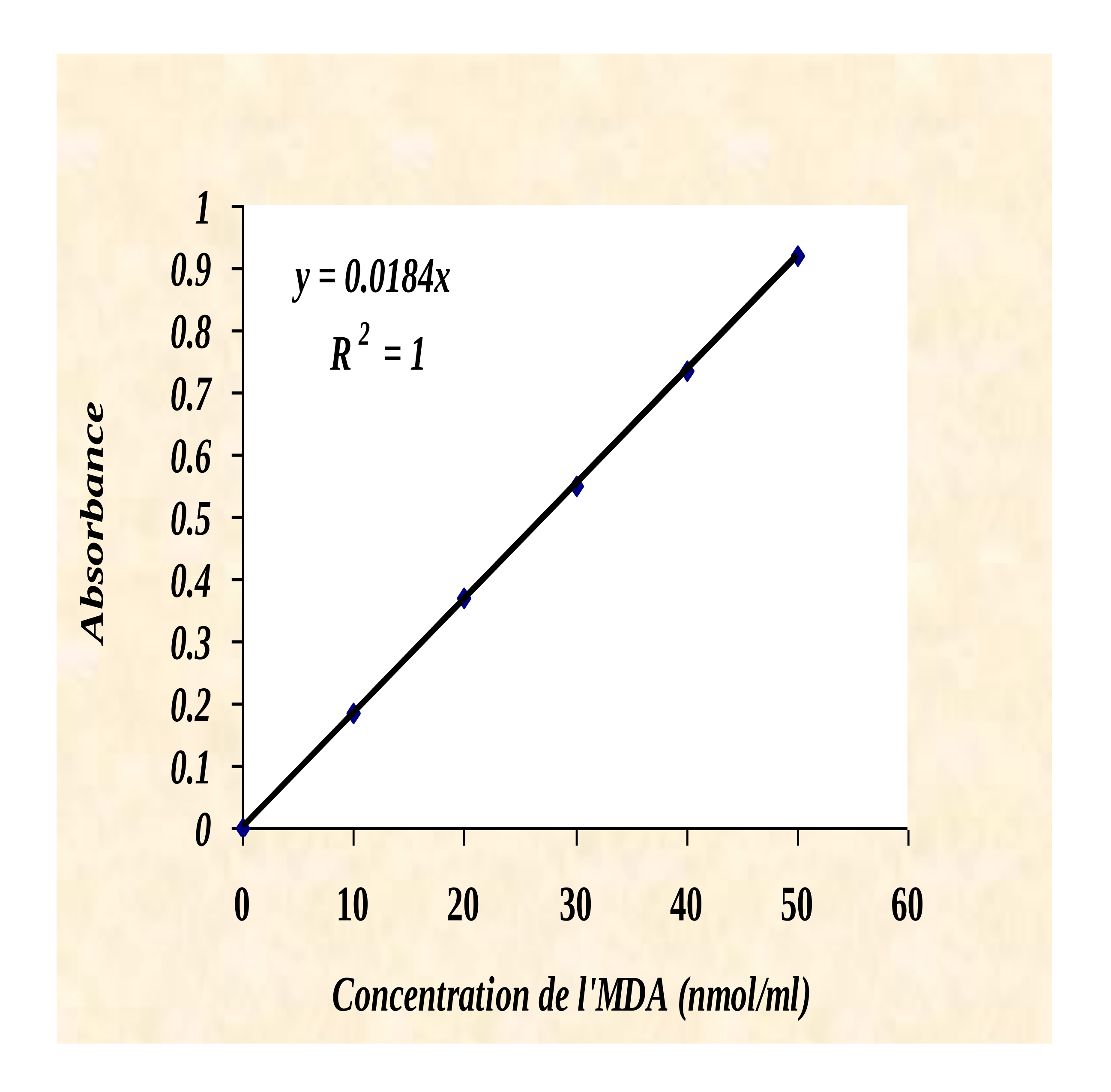
2–تأخذ الأنابيب و توضع في حمام مائي 100 م° و لمدة 15 دقيقة مع مراعاة غلق الأنابيب بإحكام و بعد إخراج الأنابيب من الحمام المائي نتركها تبرد ثم نضيف لها 4 مل من البتانول n-butanol و نقوم برج سريع و قوى في نفس الوقت .

3–ثم نقوم بإفراغ الأنابيب في أخرى خاصة بجهاز الطرد المركزي و نضبط النابذ ة على سرعة 3000 دورة لمدة 15 دقيقة ثم نأخذ القطفة الطافية و نقيس شدتها الضوئية في جهاز المطياف الضوئي spectrophotometre على طول موجة 530 نانومتر .

- ثم قورنت الكثافة الضوئية للعينة مع الكثافة الضوئية للــ MDA و الذي يعتبر محلول قياسي خارجي و قدرت كمية TBARs بالنانومول لكل غرام نسيج .

- **العمليات الحسابية : calculation**

يحسب قيمة TBARs من خلال المنحنى القياسى للــ MDA .



شكل 24 : المنحنى القياسي للــMDA.

2 تقدير كمية المركبات غير البروتينية الحاوية على مجموعة sulfahydryl (NPSH)

Determination of hepatic nom protein sulfhydryl contents

بتطبيق طريقة (ellman 1959) (234) أمكن قياس كمية المركبات غير البروتينية المحتواة على مجموعة sulfahydryl و ذلك عن طريق استخدام كاشف ellman (ellman reagent).

مبدأ البروتوكول :

ان تقدير كمية المركبات غير البروتينية المحتواة على مجموعة sulfahydryl (NPSH) يكون عن طريق قياس الكثافة الضوئية باستعمال spectrophotommetre لـــ 1 مول من المركب 2 nitro-5 mercaptobezoic acid الذى يتميز بلون شديد الصفرة و هو ناتج عن ارجاع مركب (5',5'-dithio-bis(2nitro bezoic acid)) و هو ما يسمى كاشف المن ellman's عند تفاعله مع 1 مول من المركبات غير البروتينية الحاملة لمجموعة sulfhydryl .

المحاليل المستعملة :

1-10% TCA-6mn NA2EDTA .

2-potassium phosphat buffer PH8 0.1M .

3-ellman's reagent (5',5'-dithio-bis(2nitro bezoic acid) 0.396g/100ml .phosphat buffer

4-sample .

5- reduced glutathione (GSH) standard .

- قمنا بمزج المحلول 1 مع المحلول 2 بمعدل 1/1 و الناتج استعمل لتحضير تخفيفات متسلسلة من مادة glutathion (9-1cycteine s-glycine) و هذا لغرض رسم المنحنى القياسي للـــ glutathione الذي يستخدم للمعايرة .

خطة العمل :

نضع في كل أنبوبة اختبار 0.5 مل من المحلول رقم 1(TCA10%) و نضيف اليه 0.5 مل من العينة المراد اختبارها (homogenat) و نقوم برجها رجا خفيفتا على فترات متقطعة لمدة 10−15 د و بعد ذلك نقوم بعملية الطرد المركزي و ذلك ب 2000 دورة لمدة 5 دقائق .

بعد الانتهاء من الطرد نأخذ 0.2 مل من القطفة الطافية فاتحة اللون و نضعها في أنبوب جديد و نضيف إليها 1.7 مل من phosphat buffer PH8 مع إضافة 100 ميكرولتر من ellman's reagent و نعمل لكل اختبار ثنائية dupliquat و تتم القراءة الضوئية على طول موجة 412 نانومتر فى

جهاز المطياف الضوئي spectrophotometre بعد 5 د من التفاعل و ذلك بالمغايرة مع الشاهد (reagent blank).

العمليات الحسابية : calculation

كمية الجلتاثيون المقدرة بالمكرولتر /غ من النسيج او من الهيموغلوبين =

<u>الكثافة الضوئية للعينة المختبرة ×الحجم الكلى المستعمل × F×التركيز القياسى باميكرومول</u>

الكثافة الضوئية القياسية × حجم العينة المختبرة المستعملة× n

حيث:

n= تقدير كمية الهيموغلوبين بالغرام للحجم المستعمل

2= الحجم الكلى المستعمل .

0.2= الحجم المستعمل .

F= معامل التخفيف .

Glutathione content ùmol /g tissue or haemoglobin =

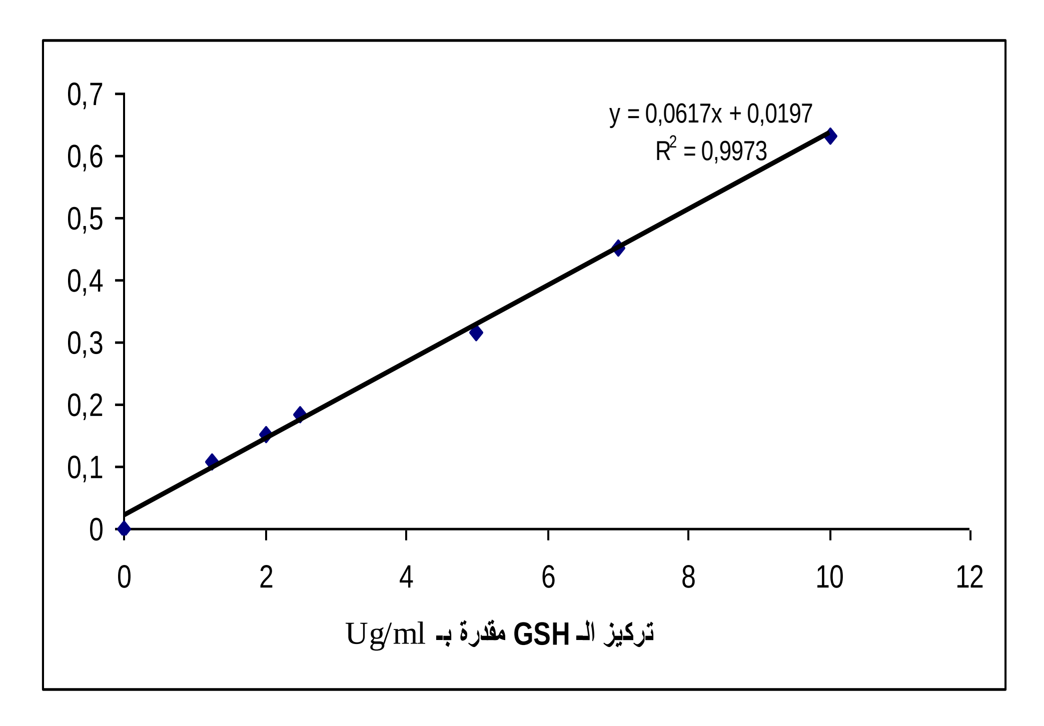
<u>**ODtest× total volume ×F ×con of stand (ùmol)**</u>
ODstand ×volume used of sample ×n

N= estimated g haemoglobinper volume used .

2= total volum .

0.2= volum used .

F= dilution factor .



الشكل رقم 25 : المنحنى القياسي للجلتاثيون glutathione المختزل (GSH).

2-VI تقييم نشاط إنزيم الكتلاز(CAT) الكبدي(235) :

- **مبدأ البروتوكول التجريبي : principle**

يقدر نشاط الــ (CAT) بقدرته على التهام الجذر الحر H_2O_2 و ذلك من خلال انخفاض قيمة الكثافة الضوئية على طول موجة 240 نانو متر نتيجة تحلل الجذر الحر بواسطة إنزيم الــ (CAT).

- **المحاليل الكيمائية المستعملة :**

1- potassium phosphate buffer PH 7.4(0.1M).

2- hydrogen peroxide (H2O2) 19 mmol

خطة وطريقة العمل :

يمكن تلخيص مراحل و خطوات قياس نشاط إنزيم الكتلاز في مايلى :

1-أخذت الحجيرة الخاصة بجهاز المطياف الضوئى حجمها 3 مل نضع بها العينة المقدرة بـــ 50 مكرولتر و نضيف اليها 2.95 مل من المحلول المنظم المضاف إليه H2O2 الذي حضر بتركيزا/ 19 mmol كما سبق توضيح كيفية تحضيره .

2− نقوم بتسجيل التغيرات في الكثافة الضوئية على طول موجة 240 نانومتر و ذلك مدة دقيقتين مع عمل اختبارين لكل عينة .

3− قدر نشاط إنزيم الكتلاز بمفهوم عدد الوحدات لكل ملغ من البروتين لنسيج العينة أو لكل غ لكمية الهيموغلوبين .

العمليات الحسابية : calculation

تحسب وحدة واحدة من نشاط إنزيم الكتلاز(CAT) باستعمال المعادلة الموالية :

K= 2.303/T * log A1/A2

حيث أن :

K= سرعة التفاعل .

T= الفرق الزمني بالدقائق .

A1= الامتصاص في الزمن صفر

A2= الامتصاص في الدقيقة واحد

يحسب النشاط المتخصص لإنزيم الكتلاز حسب تطبيق المعادلة الآتية :

النشاط الانزيمى = **K/n**

= وحدة /ملغ بروتين أو غ هيموغلوبين .

حيث أن : **n** = ملغ بروتين أو غ هيموغلوبين في الحجم المستعمل .

One unit of CAT activity was calculated by using =

K= 2.303/T * log A1/A2

K= first order reaction rate constant.
T= time interval in min.
A1= absorbance in time 0.
A2= absorbance in 1 min .

Specific activity was calculated as K/n =U/mg protein or haemoglobin

Were n= mg protein or haemoglobin in the used volume of sample used

التحاليل الاحصائية : Statistical analysis

تم إيضاح كل المعطيات بالمتوسطات ± الانحراف المعياري(means ± SD) و لقد تمت مقارنتها باستعمال طريق واحد لتحليل التباين (انوفا) من خلال استعمال اختبار توكاى– كرامر Tukey-kramer(test) .

حيث أن :

P > 0.05 : فرق غير معنوي (ns)

P < 0.05 : فرق معنوي (*)

P < 0.01 : فرق جد معنوي (**)

P < 0.001 : فرق جد معنوي (***)

ومثلت نتائج الدراسة بـــ * عند مقارنة المجاميع مع الشاهد و الرمز # عند المقرنة مع مجموعة فرط الدرقية التجريبي الشاهدة .

النتائج

النتائج

أولا : استخلاص المادة النباتية لــ *Salvia officinalis* و *Phlomis samia* و دراستها مخبريا

I – مردود المادة النباتية بعد الاستخلاص:

بينت النتاج المتحصل عليها تساوى مردود كل من النبتتين و هي موضحة في الجدول الموالى

الجدول رقم 9 : مردود عملية الاستخلاص .

كتلة المادة النباتية الجافة	النبتة	كتلة المستخلص الميثانولى الناتج	المردود
100 غ	Salvia officinalis	15غ	15 %
200 غ	Phlomis samia	30 غ	15 %

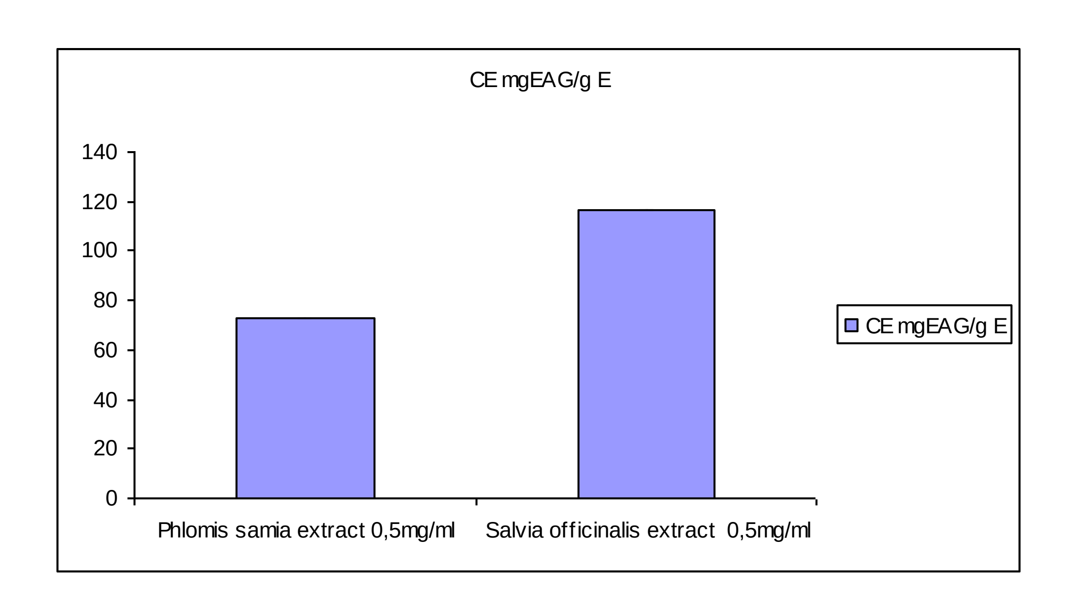
II– تقدير كمية عديدات الفينول و الفلافونويدات في المستخلصات النباتية

أظهرت النتائج فيما يخص تقدير الفلافونويدات و المركبات عديدة الفينول في المستخلصين النباتيين احتوائهم على كميۃ عالية من المركبات عديدة الفينول مقدرة بـــ 73,14 ± 0,016 و 116,76± 0,017 ملغ مكافئ لحمض الغاليك /غ من الوزن الجاف للنبتة ،لكل من Phlomis samia و Salvia officinalis على التوالي (الشكل 26 A) .

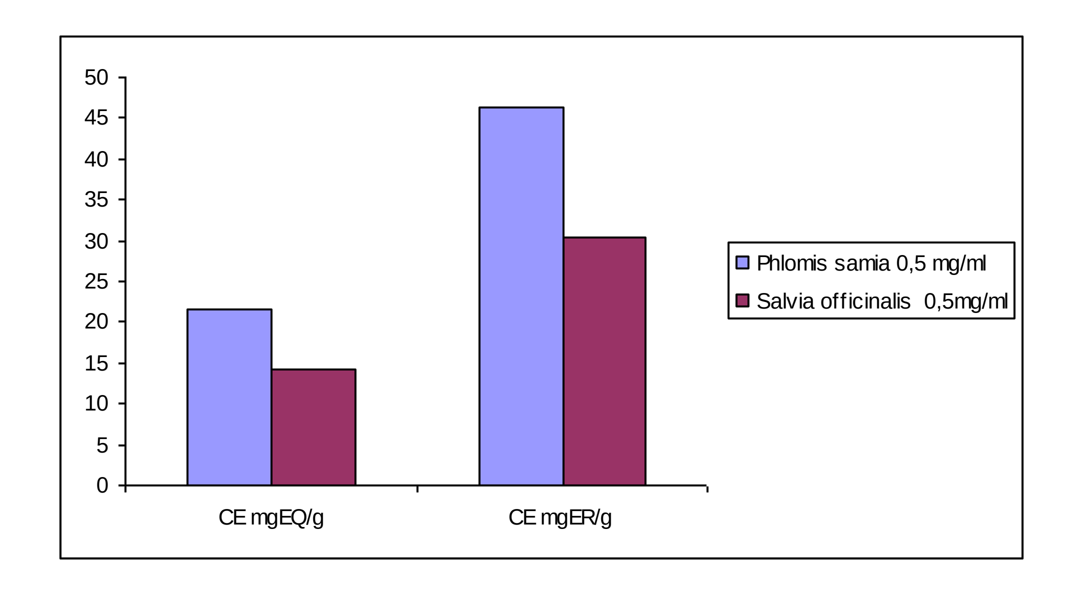
أما تقدير كمية الفلافونويدات في المستخلصات النباتية موضحة في الشكل (26 B)

وأوضحت النتائج احتواء مستخلص Phlomis samia على 46,37 ملغ مكافئ لحمض الريتين /غ من الوزن الجاف ، و 21,61 ملغ مكافئ لحمض الكرستين/غ من الوزن الجاف.

أما نبتة Salvia officinalis فتحتوى على 30,327 ملغ مكافئ لحمض الريتين /غ من الوزن الجاف و14,301 ملغ مكافئ لحمض الكرستين/غ من الوزن الجاف



الشكل 26 A: كمية عديدات الفينول الكلية فى المستخلصين النباتيين ملغ مكافىء لحمض الغاليك /غ من الوزن الجاف.



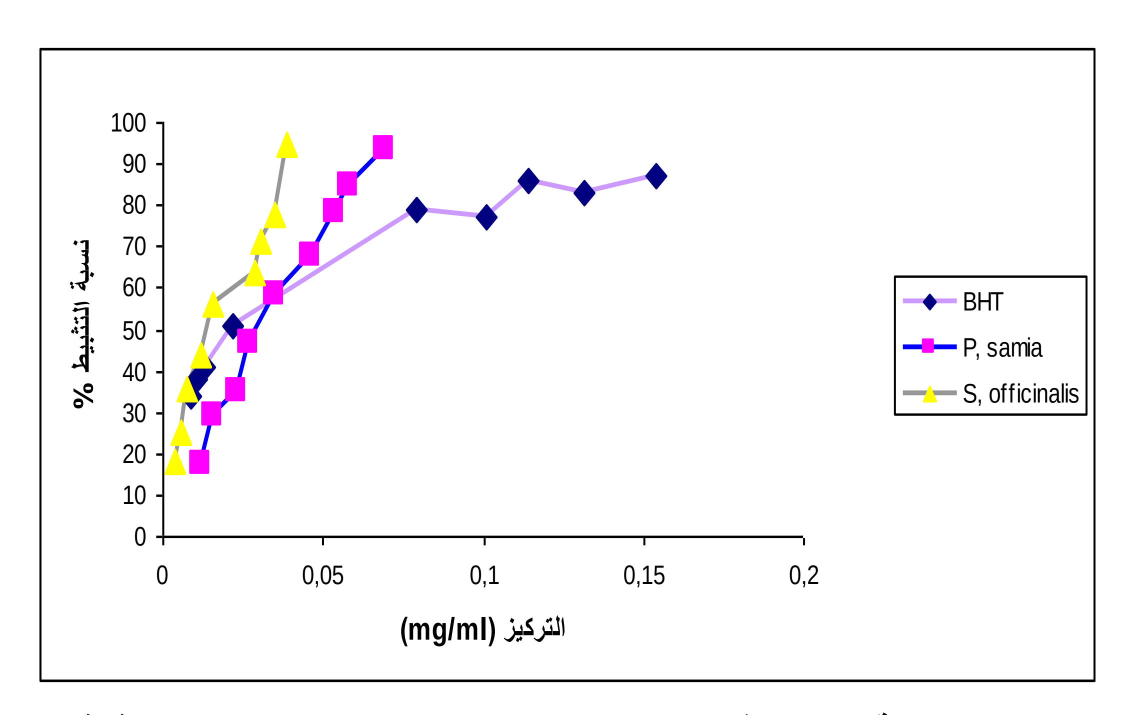
الشكل 26 B: كمية الفلافونويدات ملغ مكافىء لكل من الكرستين و الريتين /غ من الوزن الجاف .

III – الخاصية ضد الجذرية لمستخلصي *Phlomis samia* و *Salvia officinalis* من خلال اختبار DPPH

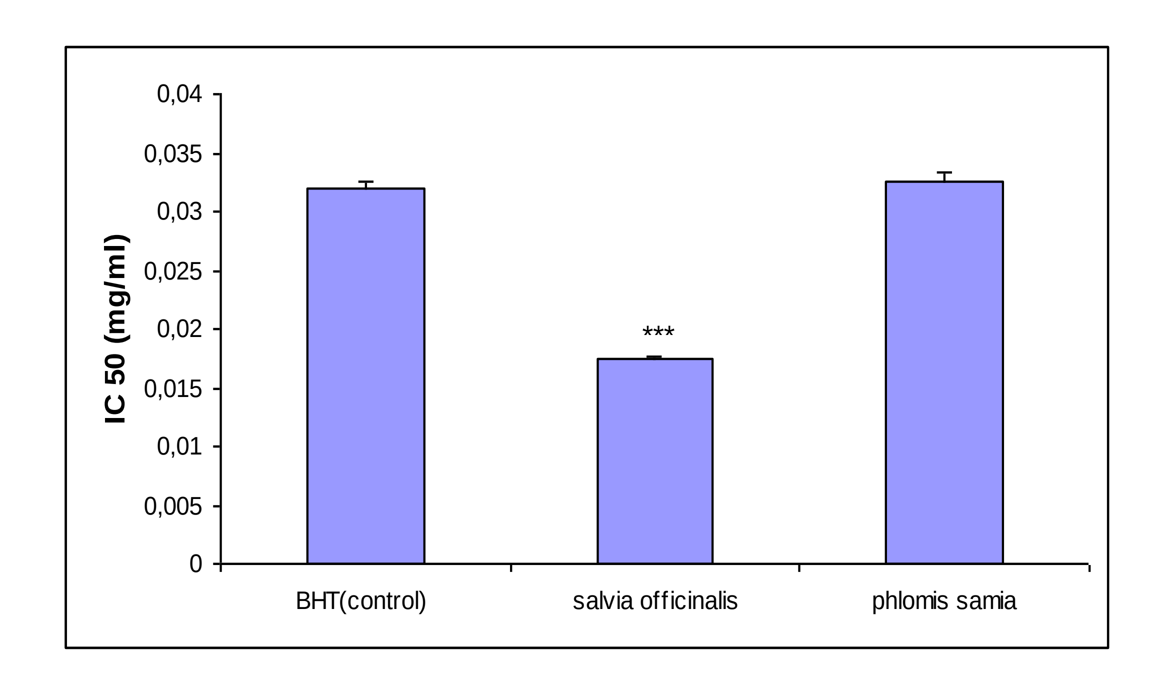
من خلال ملاحظة الشكل رقم (27 A) الذي يوضح نسبة تثبيط جذر الــ DPPH تبعا لتركيز كل من الــ BHT فلافونويد قياسي و مستخلص Salvia officinalis و Phlomis samia تبين لنا أن النشاط الآسر (الازاحى) لجذر الــ DPPH لكل من BHT و مستخلصي النبتتين المدروستين يتعلق بالتركيز إذ سجلنا زيادة في النشاط الآسر تبعا للزيادة في التركيز مع تسجيل وصول مستخلص Salvia officinalis إلى النشاط الآسر الأعظمى 100% بتركيز اقل من تركيز الــ BHT القياسي ،و كما هو مضح في الشكل فان المستخلص الميثانولى لــ Phlomis samia يزيح جذر الــ DPPH بــ 93.85 ± 2.73% عند تركيز 0.069 ملغ /مل ،كما ان مستخلص يزيح جذر الــ DPPH بنسبة 94.53 ± 0.52 %عند تركيز 0.0384 ملغ/مل ، وتبقى للمستخلصات النباتية فعالية حتى عند تراكيز صغيرة ، فيزاح جذر الــ DPPH بــ 18.33±0.51 % عند تركيز 0.0038 ملغ/مل بالنسبة لــ Salvia officinalis و بــ 17.56 ±1.10% عند تركيز 0.011 ملغ/مل بالنسبة لمستخلص Phlomis samia .فيحين قدر يزيح الــ BHT القياسى جذر الــ DPPH بــ 50.93 ±2.23% عند تركيز 0.0219 ملغ/مل .

بعد حسابنا لقيمة وتركيز المستخلص أو العينة المثبط لــ 50% من جذر DPPH و من خلال ملاحظة الشكل رقم (27 B) ، و جدنا أن IC50 لمستخلص Phlomis samia تقدر بــ 0.0324 ± 0.0009 ملغ/مل و هي تقارب بذلك قيمة IC50 للــ BHT القياسي ، أما قيمة IC50 لنبتة Salvia officinalis فقدرت بــ 0.017 ± 0.0006 ملغ/مل وهى قيمة اقل من IC50 القياسي بمعنى أن المستخلص النباتي قادر على إزاحة جذر الــ DPPH بتركيز اقل من تركيز القياسي المزيح للــ 50% من جذر DPPH و بأكبر فرق معنوي ممكن P < 0.001.

ومن هذه النتائج فان لكلا المستخلصين نشاط اسر أعظمى يقارب أو يفوق نشاط الــBHT .



شكل27 A : نسبة تثبيط جذر الــDPPH تبعا لتركيز كل من الــBHT فلافونويد قياسي و مستخلص Salvia officinalis وPhlomis samia .



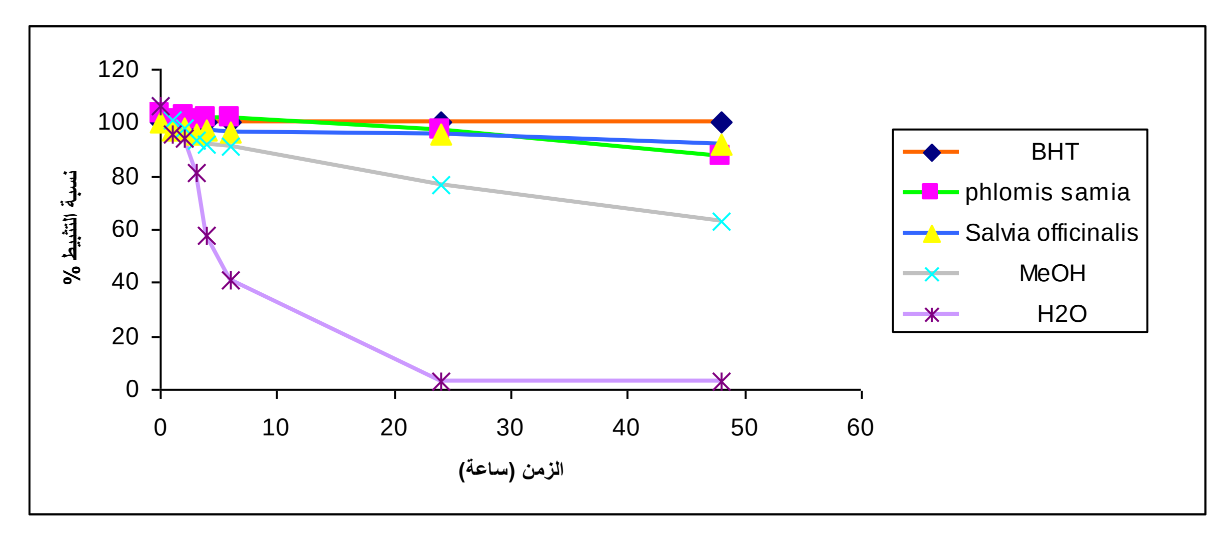
الشكل27 B : لتركيز المثبط لــ50% من جذر DPPH

V – الخاصية المضادة للأكسدة لمستخلصي *Phlomis samia* و*Salvia officinalis* من خلال اختبار**β-carotene / acide linoleic**

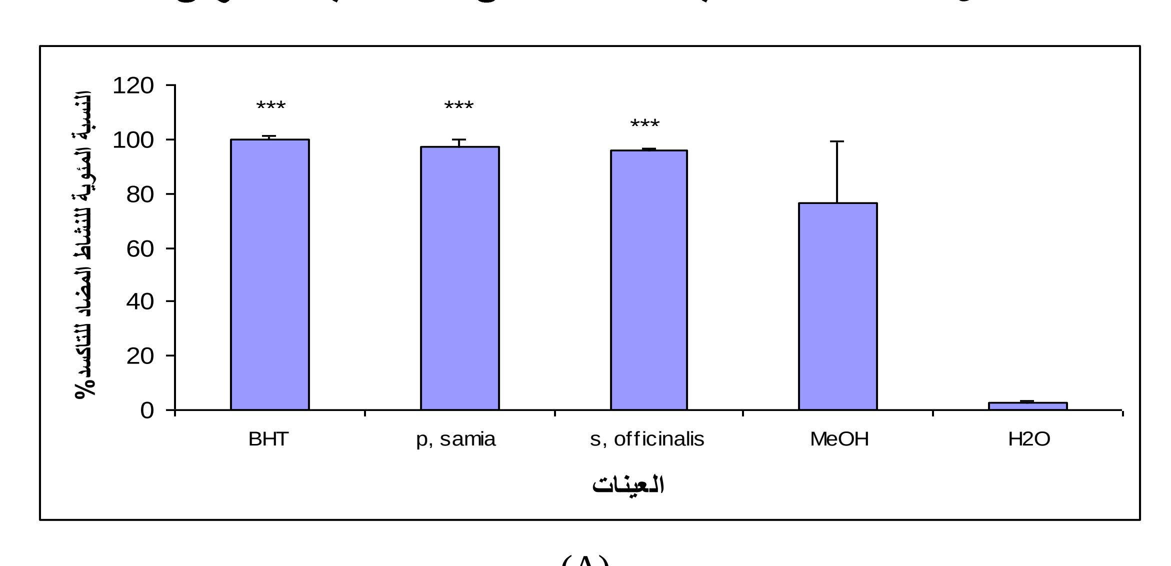
من خلال ملاحظة الشكل رقم 28 الذي يوضح نسبة النشاط المثبط لأكسدة حمض **linoleic** و ثباته مع مرور الزمن .

لوحظ من خلال المنحنى المدون في الشكل رقم 28 أن كل من المستخلصين النباتيين لـــ Salvia officinalis و Phlomis samia تثبط أكسدة β-carotene و تعدل جذور الهيدروبيروكسيد تعديلا معنوي بأكبر فرق معنوي ممكن $P < 0.001$ بنسب متقاربة عبر الزمن ،و تقرب في ذلك نشاط الـــ BHT .كما أن نشاطها المضاد للأكسدة ثابت تقريبا .

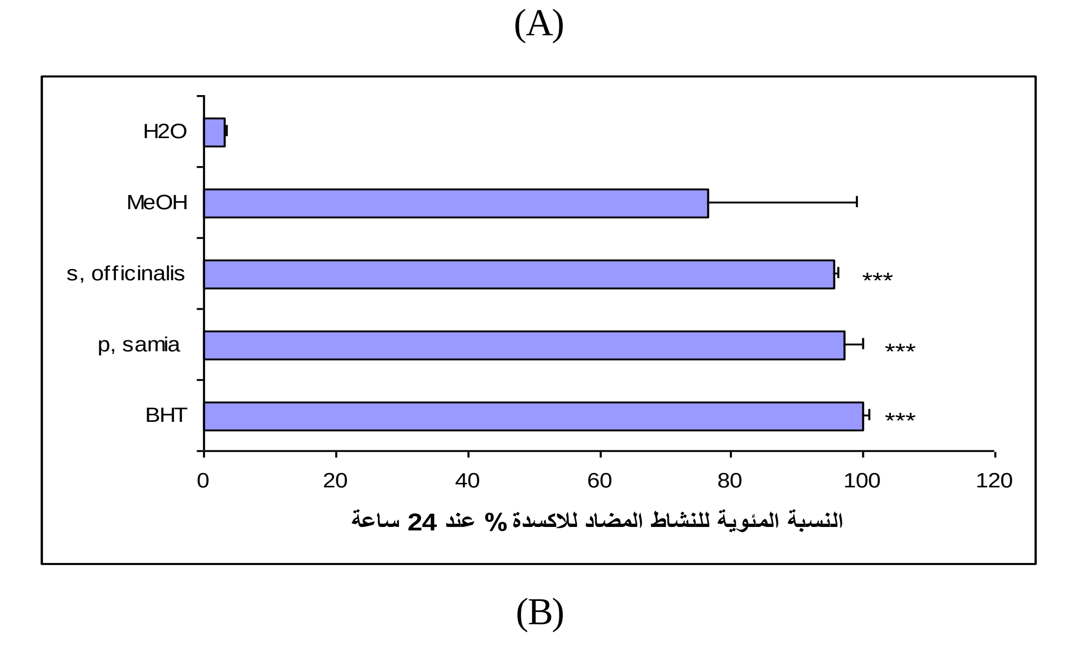
و عند مقارنة قدرة المستخلصين النباتيين المضادة للأكسدة مع BHT خلال 24 ساعة الشكل (29 B،A) أظهرت النتائج قدرة مستخلص Phlomis samia على تثبيط الأكسدة بنسبة 97.05±2.832 % ، وكذلك مستخلص Salvia officinalis بقدرة تثبيطية 95.58±0.749 % ، التي تقارب النسبة التثبيطية للـــ BHT (99.97±0.92%)عند 24 ساعة .



الشكل 28 : النشاط المثبط لأكسدة حمض linoleic بدلالة الزمن .



(A)



(B)

الشكل 29 : A و B قيم النشاطية المضادة للأكسدة للمستخلصات النباتية عند 24 ساعة.

IV- النشاط ضد الميكروبي و ضد الفطري للنبتتين :

أظهرت النتائج الموضحة في الجدول رقم (10) قدرة مستخلص S.officinalis على تثبيط بكتيريا Staphylococcus sp gram (+) وذلك بمساحة تثبيطية 7 ملمتر و عدم تأثيرها على بكتيريا Esherichia coli gram (-)، أما المستخلص المثانولى لنبتة P.samia فلم يظهر اى قدرة تثبيطية .

النوع	الاسم العلمى	مساحة التثبيط لـ **Me S.officinalis**	مساحة التثبيط لـ **Me P.samia**	رقم الصورة التوضيحية
فطر	**Aspergillus sp**	−	−	1
بكتيريا	**Pseudomonas sp gram (-)**	−	−	2
	Staphylococcus sp gram (+)	+(7 ملمتر)	−	3
	Klebsiella sp gram (-)	−	−	4
	Esherichia coli gram (-)	−	−	5
	Condida	−	−	6

الجدول 10 : النشاط ضد المكروبى و ضد الفطري للمستخلص الميثانولى لنبتة S.officinalis و P.samia .

حيث أن :

Me : المستخلص الميثانولى .

(-)، (+) : غرام +أو - .

أما البودرة النباتية الجافة لكلا النبتتين أظهرت مساحات تثبيطية متفاوتة فكانت اكبر مساحة تثبيط لبودرة نبتة S.officinalis كانت تجاه بكتيريا **Staphylococcus sp** وقدرة تثبيطية غير واضحة لــ P.samia مبينة في الصور الفوتوغرافية الموالية .

حيث أن :

S: نبتةS.officinalis .

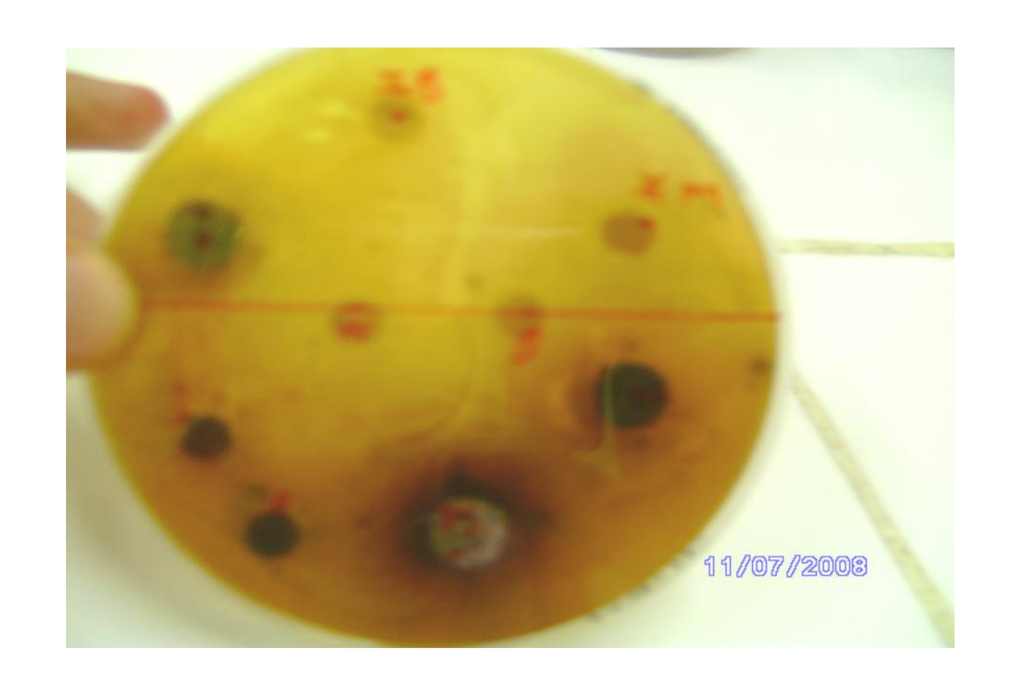
PH: نبتة P.samia.

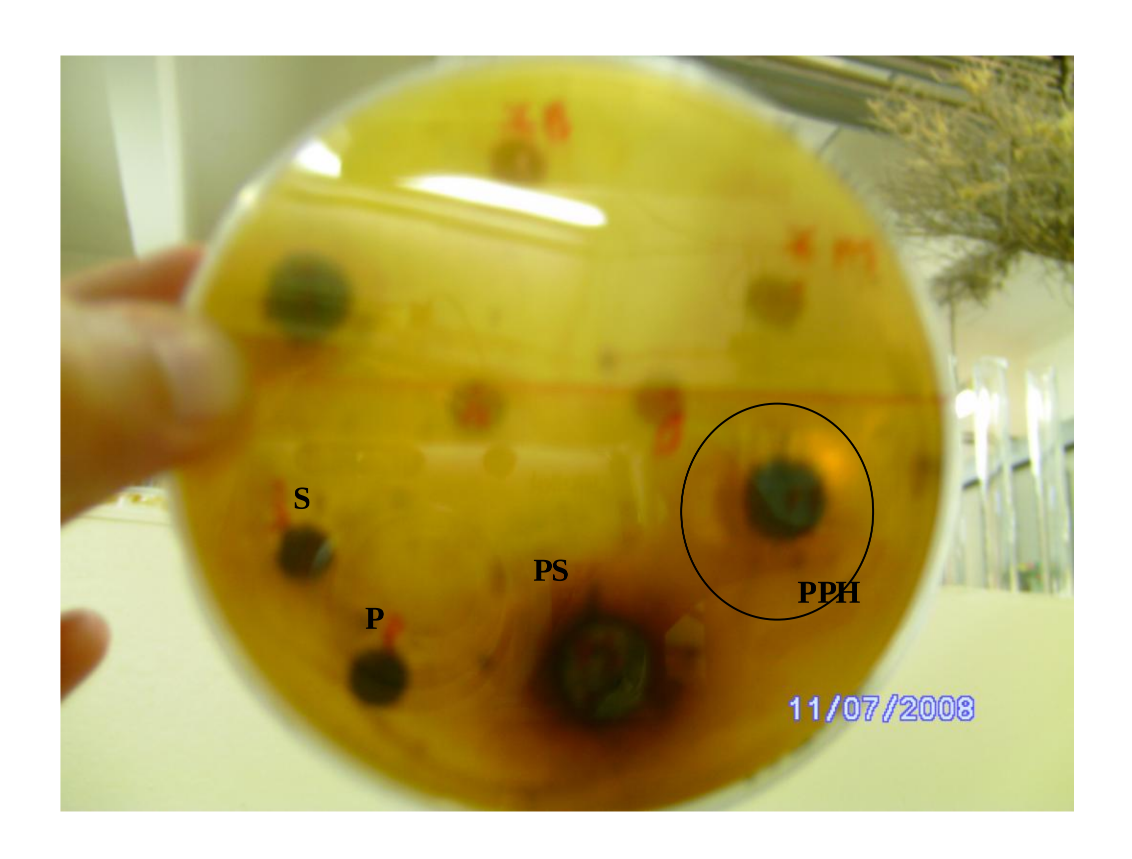
M: القرص الشاهد المشبع بالميثانول .

PPH : بئر بودرة النبتة P.samia.

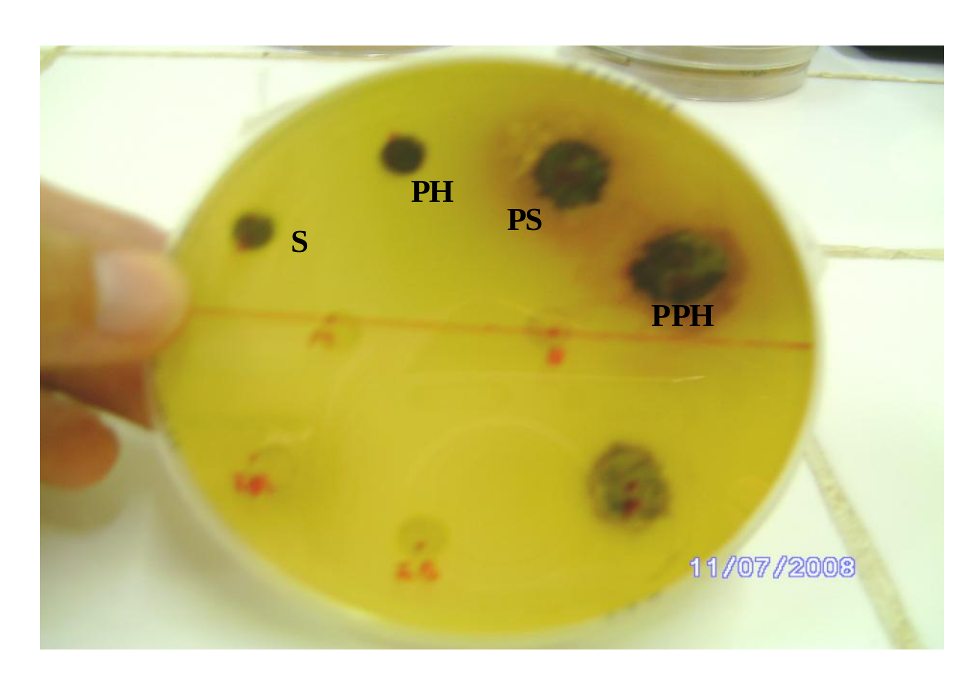
PS : بئر بودرة نبتة S.officinalis حيث يرمز بـــP الأولى للبئر Puits

() : توضح المساحة التثبيطية للمستخلص الميثانولى ، و المساحة التثبيطية لبئر البودرة النباتية



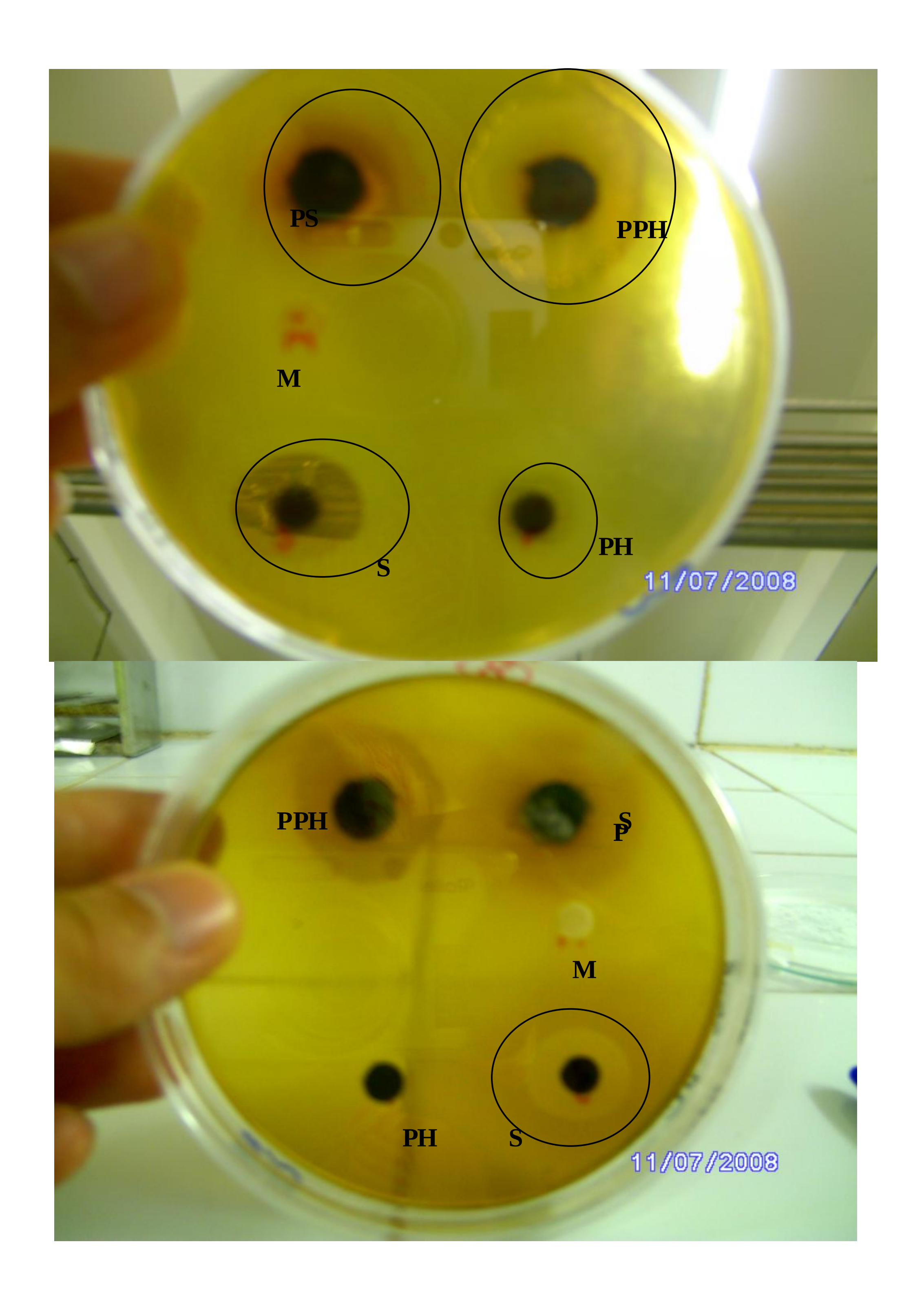


صورة فوتوغرافية 1: توضح عدم ملاحظة اى اثر تثبيطي ،فيما عدا عند البودرة النباتية لـــ P.samia. نلاحظ مساحة محيطة بالبئر و هي غير واضحة المعالم

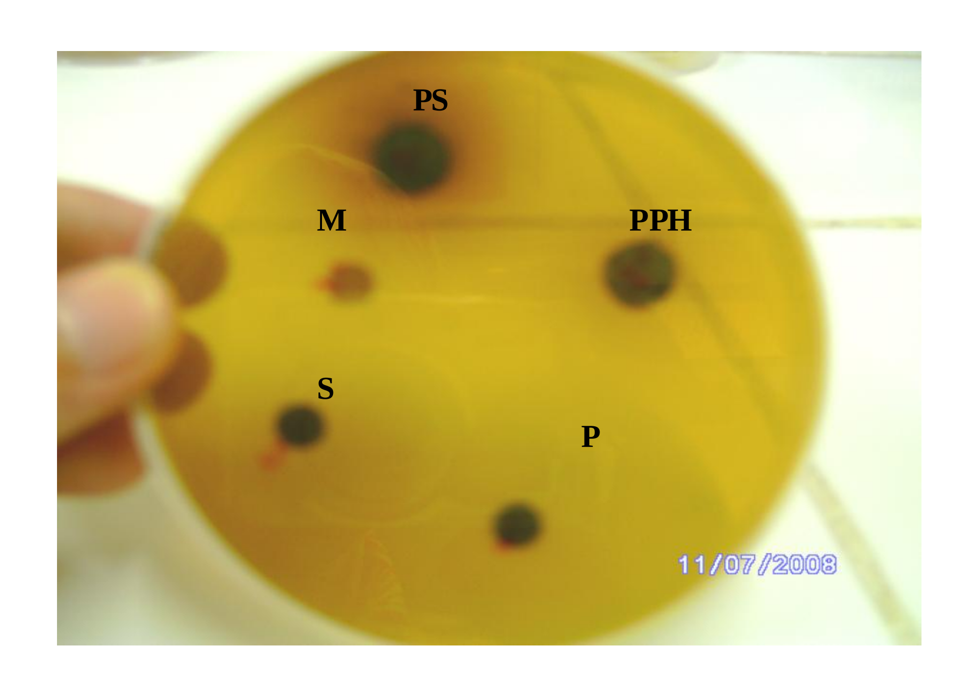


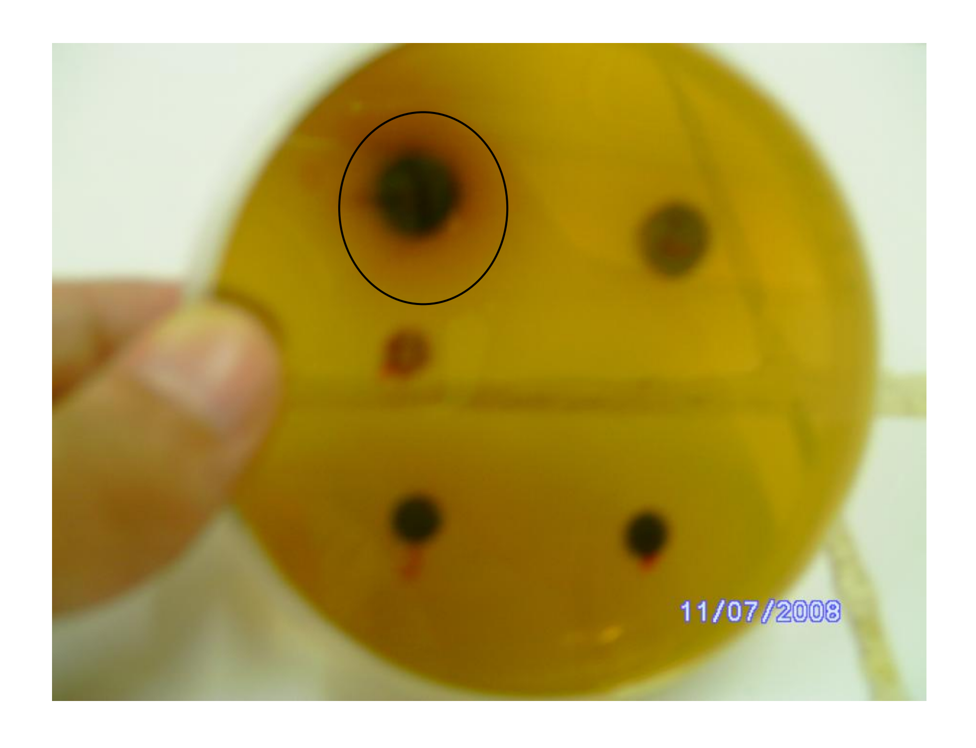


صورة فوتوغرافية2 : توضح عدم ملاحظة اى مساحة تثبيطية لـــ **Pseudomonas sp gram (-)** من طرف بودرة النبتتين .

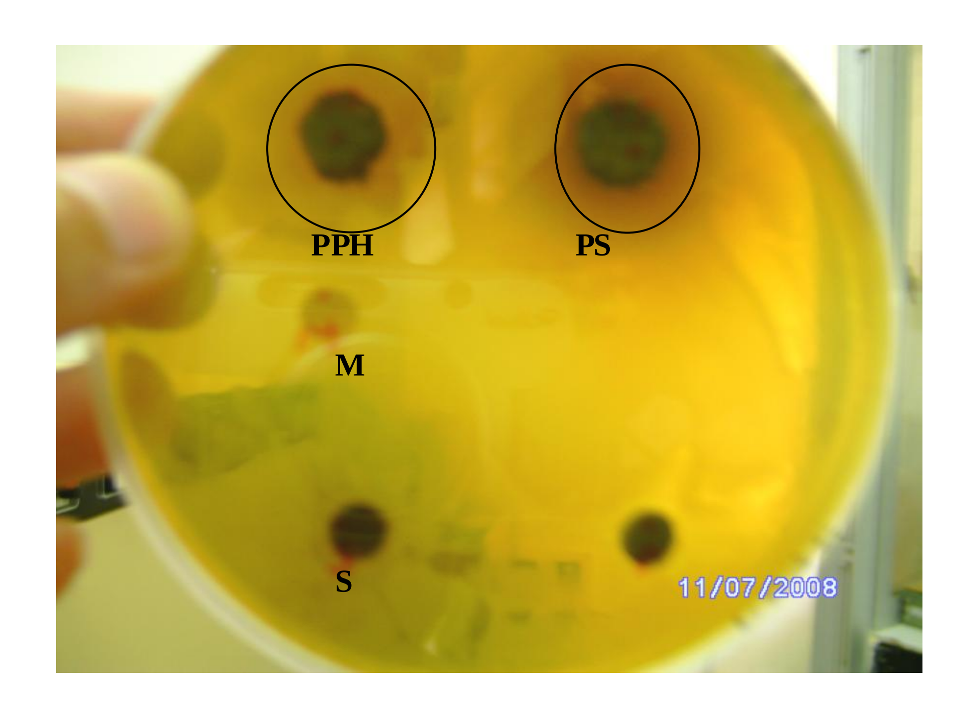


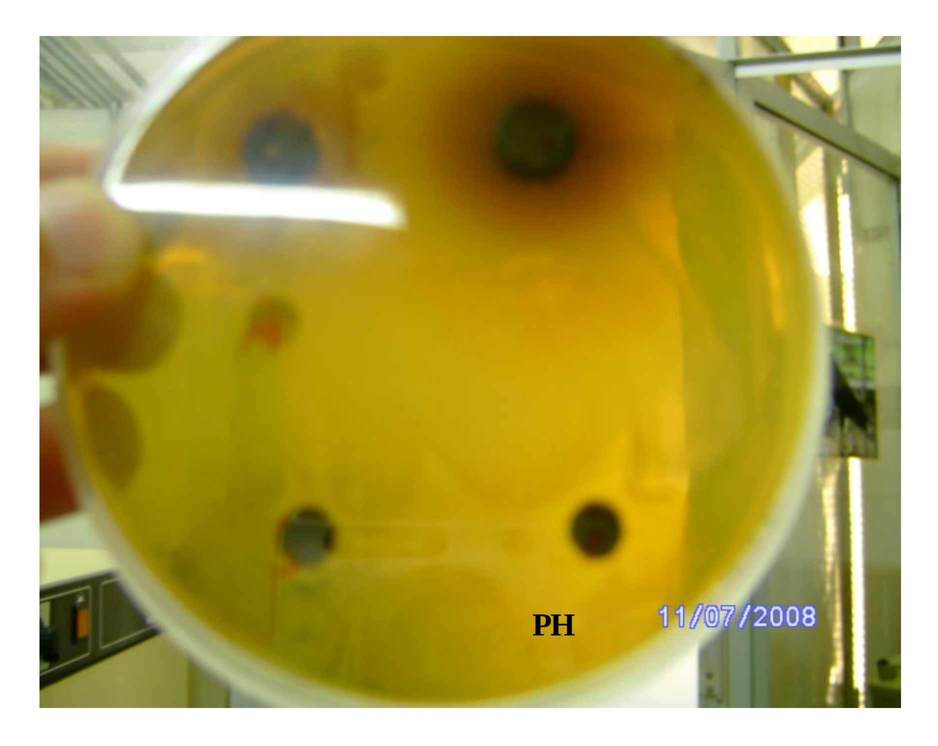
صورة فوتوغرافية 3: توضح مساحة تثبيط كبيرة لـــ **Staphylococcus sp gram (+)** تقريبا **10** مليمتر محيطة ببئر نبتة P.samia يرمز لها بـــ PPH بينما لم يظهر مستخلصها الميثانولى اى مساحة تثبيط أما نبتة S.officinalis فاظهر مسحوقها الجاف مساحة تثبيط بـــ 11 مليمتر و مستخلصها الميثانولى بـــ 7 مليمتر .





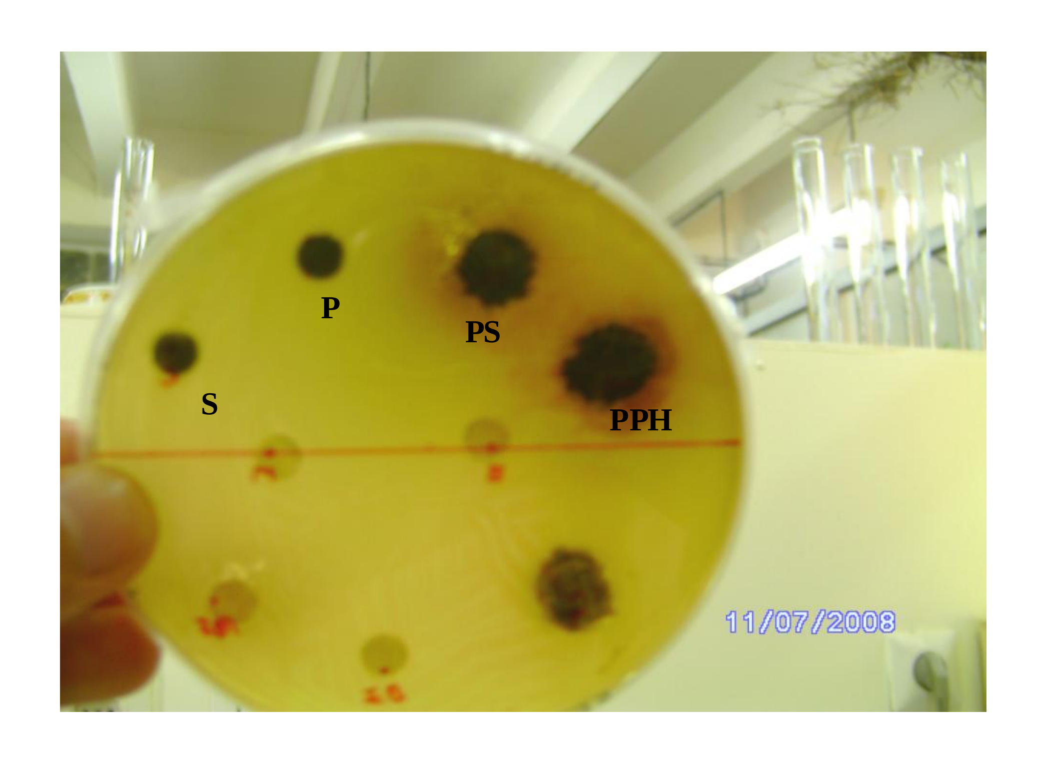
صورة فوتوغرافية 4 : توضح ملاحظة مساحة تثبيط متوسطة لـــ **Klebsiella sp gram (-)** بحوالي 5 ملمتر لبودة نبتة S.officinalis مع عدم ظهور اى تأثير لكل من بودرة نبتة P.samia و المستخلصين المثانوليين للنبتتين.

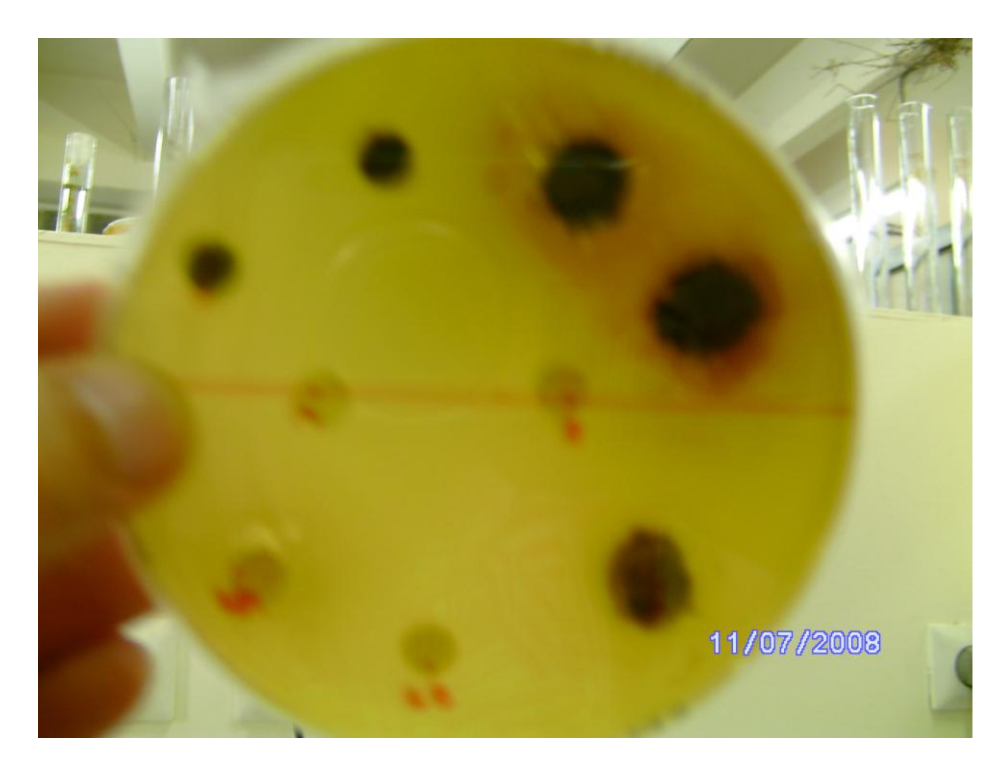




صورة فوتوغرافية 5: توضح مقدرة البودرة النباتية الجافة لكل من النبتتين S.officinalis و P.samia على تثبيط بكتيريا **Esherichia coli gram (-)** ، بينما لا يظهر المستخلص الميثانولى لـــ S.officinalis و P.samia اى تأثير .

صورة فوتوغرافية 6 : توضح عدم ملاحظة اى تأثير لبودرة النبتتين و لا لمستخلصيهما الميثانولى على Condida.





صورة فوتوغرافية 6 : توضح عدم ملاحظة اى تأثير لبودرة النبتتين و لا لمستخلصيهما الميثانولى على **Condida**.

ثانيا: تأثير كل من مستخلصي *Salvia officinalis* و*Phlomis samia* و حالة فرط الدرقية التجريبي على الغدة الدرقية و الأعضاء ذات العلاقة و حالة الجهاز الدفاعي المضاد للتأكسد

I- معاملة الحيوانات :

اظهرت نتائج اختبار **Preliminary LD 50 test** عدم تسجيل اى حالات وفاة عند الفئران عند جرعة 5 غ/كلغ .

II - تاثير كل من مستخلصي Phlomis samia و Salvia officinalis على الغدة الدرقية :

Effect of both Salvia officinalis & Phlomis samia extract on thyroid gland

1 -وزن الجرذ ووزن الغدة والوزن النسبي للغدة الدرقية :

Body weight ; thyroid and relative thyroid weights

النتائج المتحصل عليها والخاصة بتأثير كل من مستخلصي المريمية Salvia officinalis والخياطة Phlomis samia بجرعة مقدرة بـــ 200 ملغ/ كلغ/ يوم عن طريق الفم لمدة ثلاثة أسابيع متتالية و حالة فرط الدرقية على أوزان جسم الجرذ لها تبيان في الأشكال رقم (30) .أوضحت النتائج انخفاضا معنويا في أوزان أجسام الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبية بـــ 31 غ في الأسبوع الثالث عنه في الأسبوع الأول وانخفاض غير معنوي لكل من مجموعتيه المصابتين بفرط الدرقية التجريبي والتي أخذت كل من المريمية والخياطة بجرعة 200ملغ/كلغ/اليوم بانخفاض 17.08 غ و 17.45 غ على التوالي ، على العكس من ذلك لوحظت زيادة معنوية في أوزان أجسام الجرذان لمجموعة الشاهد و مجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص المريمية 200 ملغ/كلغ/اليوم وذلك بزيادة 54.57 غ و36.71 غ على التوالي في الأسبوع الثالث مقارنة بأوزانها في بداية المعاملة فيما بنت النتائج زيادة غير معنوية في الوزن مقدرة بـــ 24غ لمجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص الخياطة Phlomis samia بجرعة 200ملغ/كلغ/يوم في الأسبوع الثالث مقارنة مع وزنها لدى بداية المعاملة .

الشكل (30): تأثير مستخلصي Phlomis samia و Salvia officinalis بجرعة مقدرة بـــ 200 ملغ/ كلغ/ يوم عن طريق الفم لمدة ثلاثة أسابيع متتالية وحالة فرط الدرقية التجريبي على أوزان جسم الجرذ.

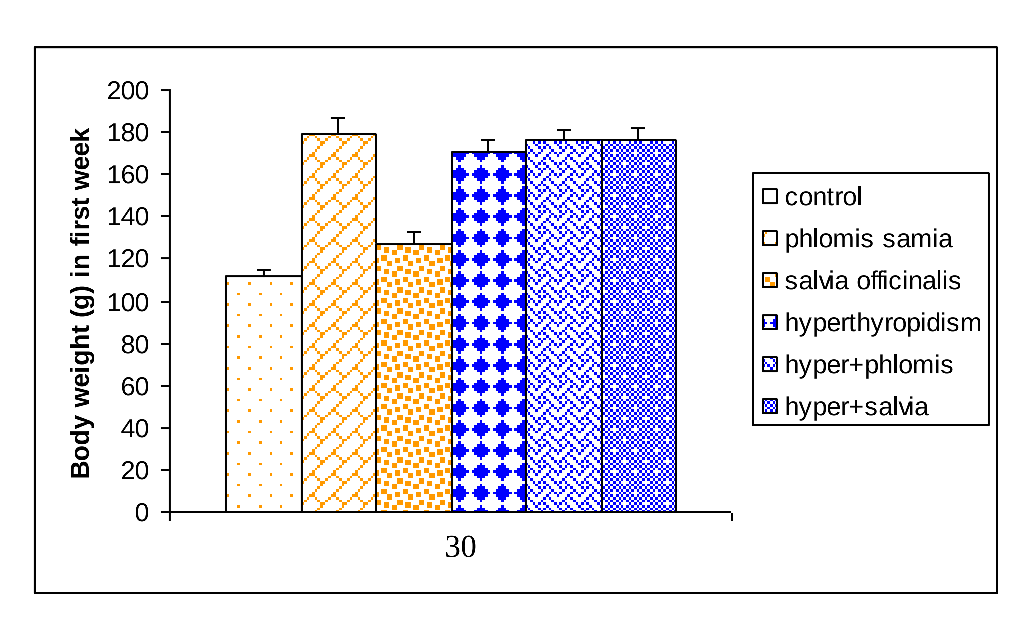
Effect of both Salvia officinalis & Phlomis samia extract (200/mg/kg/day p.o for 3 weeks) and experimental hyperthyroidism on rat body weights.

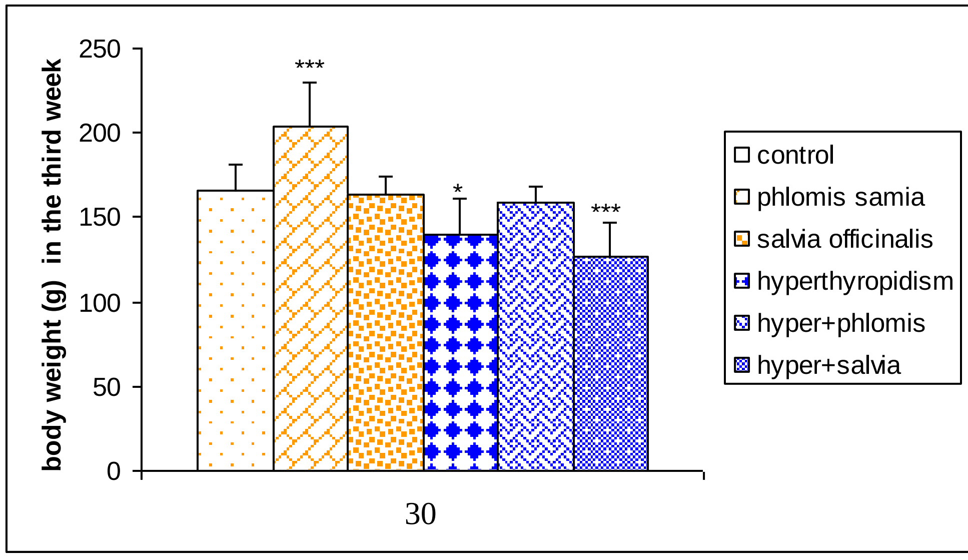
الرمز * ، # يمثلان الفرق المعنوي بالمقارنة مع مجموعة الشاهد و المجموعة المعاملة بجرعة 0.3 ملغ/ كلغ /يوم من L-thyroxine تحت السفاق لمدة شهر على التوالي ، باستعمال طريق واحد لتحليل التباين انوفا (ANOVA)، متبعة باستخدام اختبار (توكاى –كرامر) للمقارنات المضاعفة .

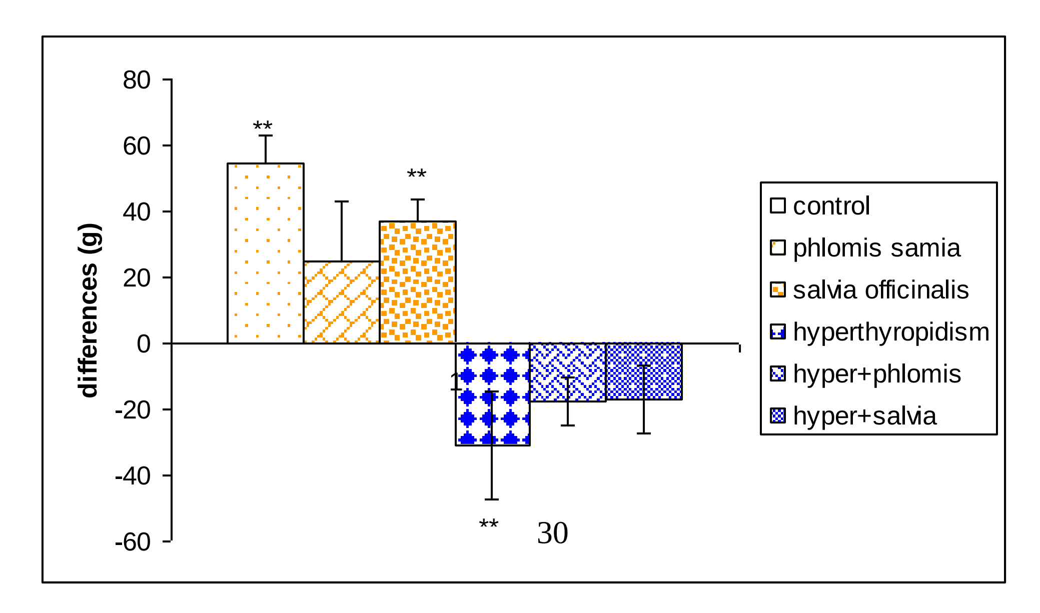
دونت النتائج بـــ (المتوسط ± SD) حيث :

n=10:(حيث n عدد الجرذان) .

SD : الانحراف المعياري


Body weight (g) in first week
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
30
control
phlomis samia
salvia officinalis
hyperthyropidism
hyper+phlomis
hyper+salvia


body weight (g) in the third week
250
200
150
100
50
0
***
*
***
30
control
phlomis samia
salvia officinalis
hyperthyropidism
hyper+phlomis
hyper+salvia


differences (g)
80
60
40
20
0
-20
-40
-60
**
**
**
30
control
phlomis samia
salvia officinalis
hyperthyropidism
hyper+phlomis
hyper+salvia

النتائج المتحصل عليها والخاصة بتأثير كل من مستخلصي المريمية Salvia officinalis والخياطة Phlomis samia بجرعة مقدرة بـــ 200 ملغ/ كلغ/ يوم عن طريق الفم لمدة ثلاثة أسابيع متتالية على أوزان جسم الجرذ البيضاء وأوزان الغدة الدرقية الخاصة بها موضحة في الأشكال (31) على التوالي.

عند حساب الأوزان المطلقة للغدة الدرقية لمجاميع الجرذان وتحليلها تحليلا احصائيا اتضح بان هناك زيادة معنوية ($P \leq 0.001$) في وزن الغدة الدرقية لمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي بضعف وزنها لدى مجموعة الجرذان الشاهدة اي بـــ 211.22 % كما بينت النتائج ان وزن الغدة لدى مجموعتي الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي والمعاملة بكل من المريمية والخياطة على حدا يقترب وزن الغدة الدرقية بها بـــ 108.09 و 117.10 % مقارنة بمجموعة الشاهد وبانخفاض معنوي($\leq P$ 0.001) مقارنة بمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي . مع عدم ملاحظة اي تغير معنوي في الوزن المطلق (absolute) الغدة لدى مجموعتي الجرذان المعاملة بمستخلصي المريمية Salvia officinalis والخياطةPhlomis samia كل على حدا حيث تم تسجيل انخفاض غير معنوي لوزن الغدة الدرقية لدى مجموعة الجرذان المتلقية لجرعة 200 ملغ/ كلغ/ يوم من الخياطة وذلك بانخفاض مقدر بـــــ 18.41 % وبارتفاع طفيف غير معنوي في وزن الغدة لدى مجموعة الجرذان المعاملة بجرعة 200 ملغ/كلغ/يوم من نبتة المريمية بما نسبته 21.27 % مقارنة مع مجموعة الجرذان الشاهدة.

كما أظهرت النتائج بأن هناك زيادة معنوية للوزن النسبي (relative) للغدة بالنسبة لمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي بـــ 200.3% كما سجل انخفاض معنوي للوزن المطلق للغدة الدرقية لدى الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي والمعاملة بمستخلص الخياطة*Phlomis samia* بما نسبته 47% مقارنة مع مجموعة الجرذان الشاهدة المصابة بفرط الدرقية التجريبي وما نسبته 94.38% مقارنة بمجموعة الجرذان الشاهدة.

أما لدى مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية والتي أخذت جرعة 200ملغ/كلغ/مدة ثلاث اسابيع من مستخلص المرمية *Salvia officinalis* فلوحظ انخفاض معنوي بنسبة 54.70% مقارنة مع مجموعة الجرذان الشاهدة

الأشكال (31) : تأثير كل من مستخلصي المريمية Salvia officinalis والخياطة Phlomis samia بجرعة مقدرة بـــ 200 ملغ/ كلغ/ يوم عن طريق الفم لمدة ثلاثة أسابيع متتالية على أوزان جسم الجرذ وأوزان الغدة الدرقية .

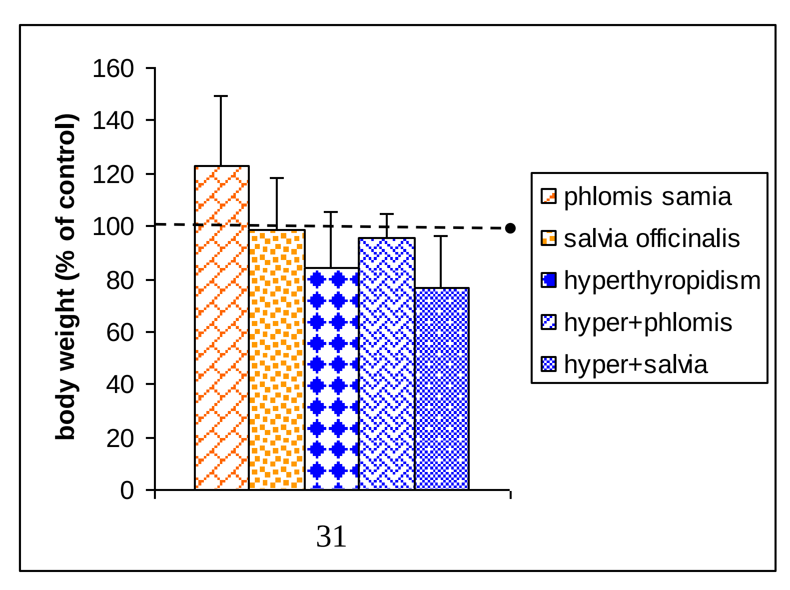
Effect of both Salvia officinalis & Phlomis samia extract (200/mg/kg/day p.o for 3 weeks) on rat body and thyroid weights.

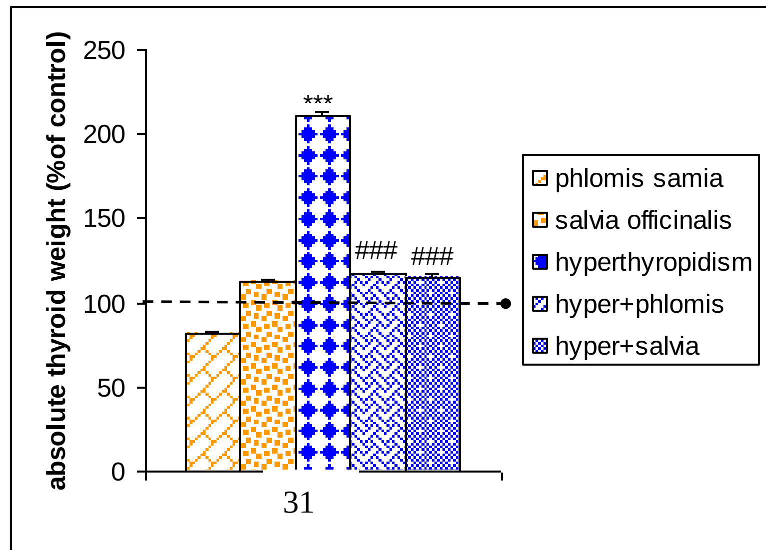
الرمز * ، # يمثلان الفرق المعنوي بالمقارنة مع مجموعة الشاهد و المجموعة المعاملة بجرعة 0.3 ملغ/ كلغ /يوم من L-thyroxine تحت السفاق لمدة شهر على التوالي ، باستعمال طريق واحد لتحليل التباين أنوفا (ANOVA)، متبعة باستخدام اختبار (توكاى –كرامر) للمقارنات المضاعفة .

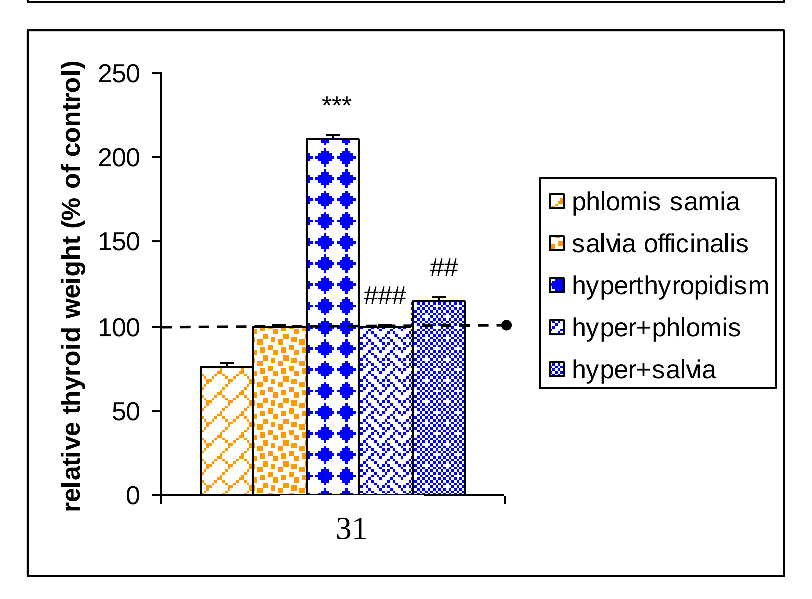
دونت النتائج بـــ (المتوسط ± SD) حيث :

n=10:(حيث n عدد الجرذان) .

SD : الانحراف المعياري .


body weight (% of control)
160
140
120
100
80
60
40
20
0
31
phlomis samia
salvia officinalis
hyperthyropidism
hyper+phlomis
hyper+salvia


absolute thyroid weight (%of control)
250
200
150
100
50
0
***
###
###
31
phlomis samia
salvia officinalis
hyperthyropidism
hyper+phlomis
hyper+salvia


relative thyroid weight (% of control)
250
200
150
100
50
0
***
###
##
31
phlomis samia
salvia officinalis
hyperthyropidism
hyper+phlomis
hyper+salvia

2- وزن الجرذ ووزن الكبد والوزن النسبي للكبد:

Body weight,liver weight and relative liver weight

النتائج المتحصل عليها والخاصة بتأثير كل من مستخلصي النبتتين الطبيتين الجزائريتين Salvia officinalis و Phlomis samia بجرعة (200 ملغ/كلغ/ يوم لمدة 3أسابيع عن طريق الفم) وتأثيرها على وزن جسم الجرذ والوزن المطلق للكبد والوزن النسبي للكبد مدونة في مبينة في الأشكال (32).

لم تبين النتائج أي تغيرات معنوية في الوزن المطلق للكبد.

أما نتائج الوزن النسبي للكبد فسجلت انخفاض الوزن النسبي للكبد لمجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص خياطة الجراح Phlomis samia بنسبة 79.94% أي انخفاض 20% مقارنة بمجموعة الشاهد.

كما بينت النتائج ارتفاع معنوي في الوزن النسبي للكبد لدى كل من مجموعة الشاهدة المصابة بفرط الدرقية التجريبي بنسبة 125% ونسبة 138% بالنسبة لمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي والمعاملة بمستخلص المريمية Salvia officinalis مقارنة بمجموعة الشاهد.

كما لوحظ انخفاض معنوي في الوزن النسبي للكبد لدى مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي والمعاملة بمستخلص Phlomis samia بنسبة 87.48% مقارنة مع مجموعة الجرذان الشاهدة.

ثبات في الوزن النسبي للكبد للجرذان المعاملة بمستخلص المريمية Salvia officinalis ما يعادل 99.07% وزن الكبد لدى المجموعة الشاهدة.

الأشكال (32) : تأثير كل من مستخلصي المريمية Salvia officinalis والخياطة Phlomis samia بجرعة مقدرة بـــ 200 ملغ/ كلغ/ يوم عن طريق الفم لمدة ثلاثة أسابيع متتالية على جسم وزن الجرذ ووزن الكبد والوزن النسبي للكبد.

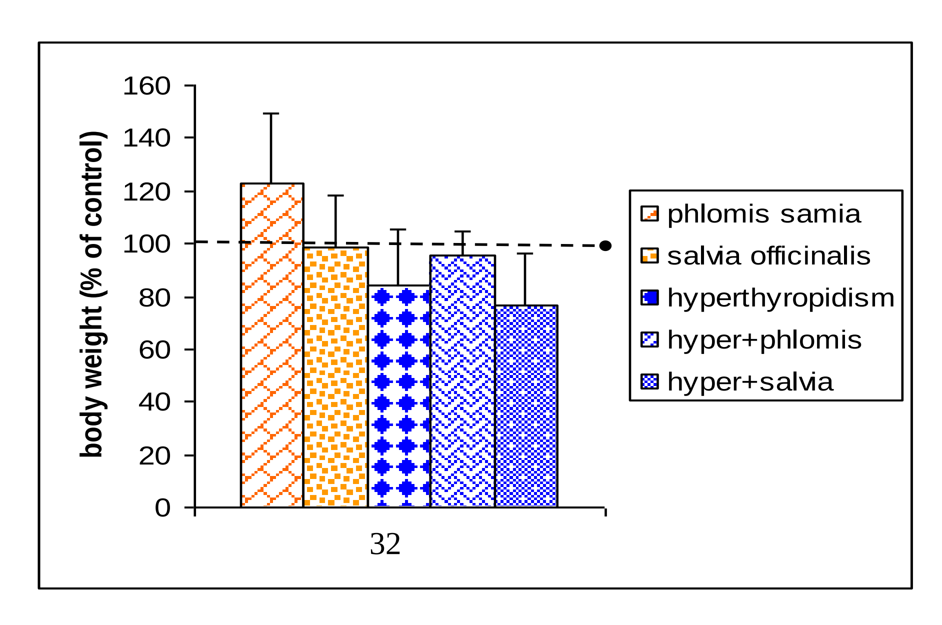
Effect of both Salvia officinalis & Phlomis samia extract (200/mg/kg/day p.o for 3 weeks) on rats Body weight ,liver weight and relative liver weight.

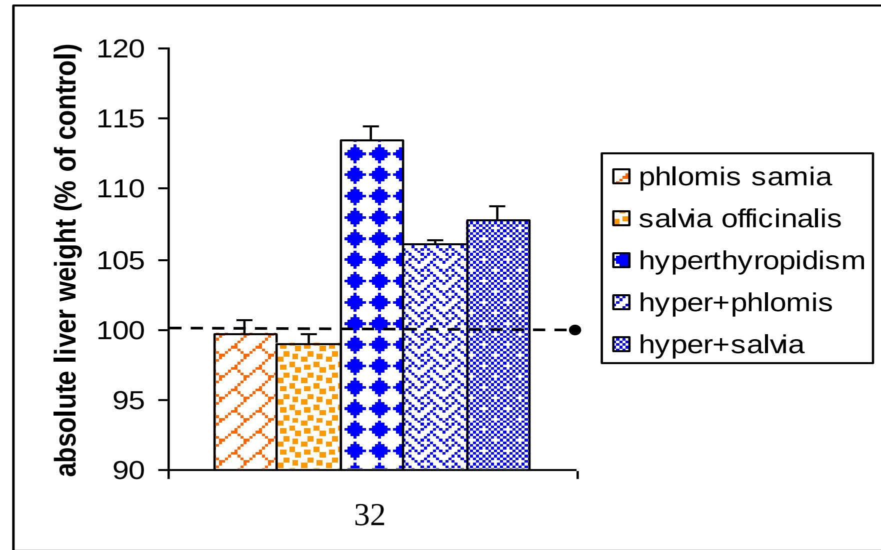
الرمز * ، # يمثلان الفرق المعنوي بالمقارنة مع مجموعة الشاهد و المجموعة المعاملة بجرعة 0.3 ملغ/ كلغ /يوم من L-thyroxine تحت السفاق لمدة شهر على التوالي ، باستعمال طريق واحد لتحليل التباين أنوفا (ANOVA)، متبعة باستخدام اختبار (توكاى –كرامر) للمقارنات المضاعفة .

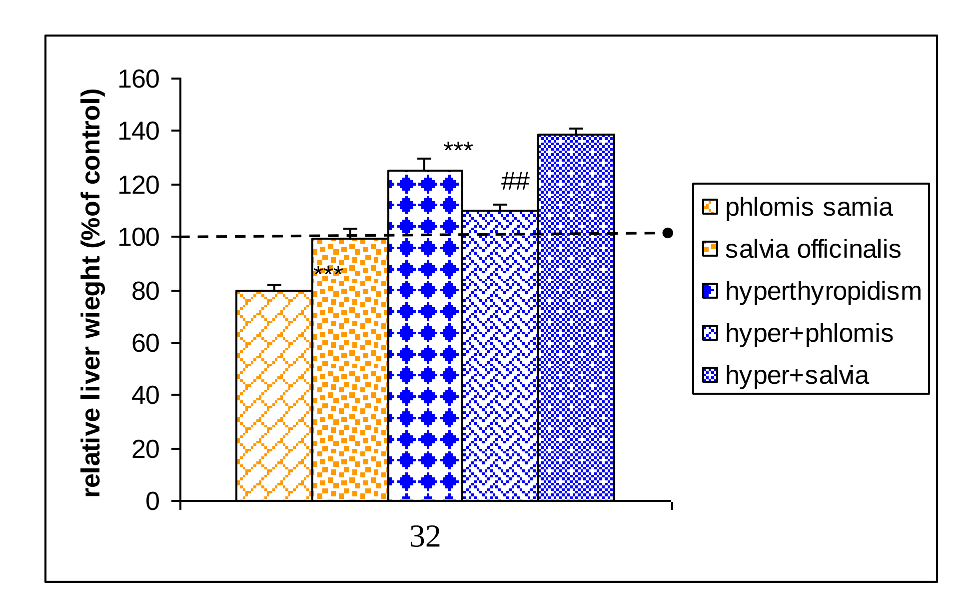
دونت النتائج بـــ (المتوسط ± SD) حيث :

n=10:(حيث n عدد الجرذان) .

SD : الانحراف المعياري


body weight (% of control)
160
140
120
100
80
60
40
20
0
32
phlomis samia
salvia officinalis
hyperthyropidism
hyper+phlomis
hyper+salvia


absolute liver weight (% of control)
120
115
110
105
100
95
90
32
phlomis samia
salvia officinalis
hyperthyropidism
hyper+phlomis
hyper+salvia


relative liver wieght (%of control)
160
140
120
100
80
60
40
20
0
***
##
***
32
phlomis samia
salvia officinalis
hyperthyropidism
hyper+phlomis
hyper+salvia

3- وزن الجرذ ووزن الكلي والوزن النسبي للكلية

Body weight, kidney weight and relative kidney weight:

النتائج المتحصل عليها والمتعلقة بتأثير كل من مستخلصي المريمية Salvia officinalis والخياطة Phlomis samia بجرعة مقدرة بـــ 200 ملغ/ كلغ/ يوم عن طريق الفم لمدة ثلاثة أسابيع متتالية على وزن الجرذ ووزن الكلية والوزن النسبي للكلية ، في الأشكال المرتبة الرقم (10) على التوالي.

بينت النتائج المتحصل عليها زيادة معنوية في الوزن المطلق للكلية لمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي وذلك بنسبة 144.4% مقارنة بمجموعة الشاهد وعدم تسجيل أي تغييرات أخرى معنوية في الوزن المطلق للكلية لباقي المجموعات المدروسة.

كما بينت نتائج تغيرات الوزن النسبي للكلية زيادة معنوية في وزن الكلى لدى مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي الشاهدة بنسبة 165 % وارتفاع غير معنوي لمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي المعاملة بمستخلص المريمية و خياطة الجراح بنسبة 162% و139.5% على التوالي مقارنة بالمجموعة الشاهدة.

الشكل (33) : تأثير كل من مستخلصي المريمية Salvia officinalis والخياطة Phlomis samia بجرعة مقدرة بـــ 200 ملغ/ كلغ/ يوم عن طريق الفم لمدة ثلاثة أسابيع متتالية على جسم وزن الجرذ ووزن الكلية والوزن النسبي للكلية.

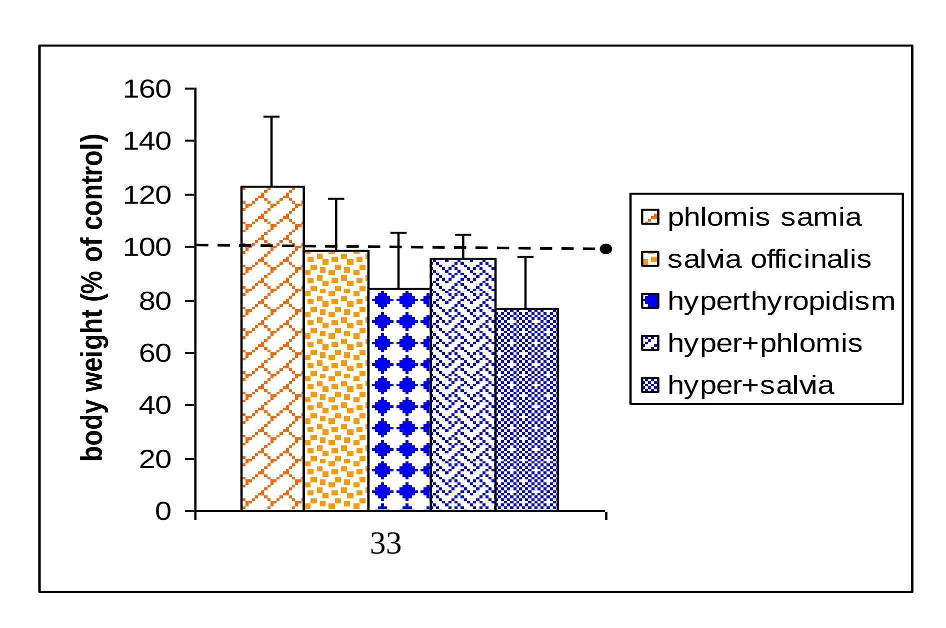
Effect of both Salvia officinalis & Phlomis samia extract (200/mg/kg/day p.o for 3 weeks) on rats Body weight ,kidney weight and relative kidney weight.

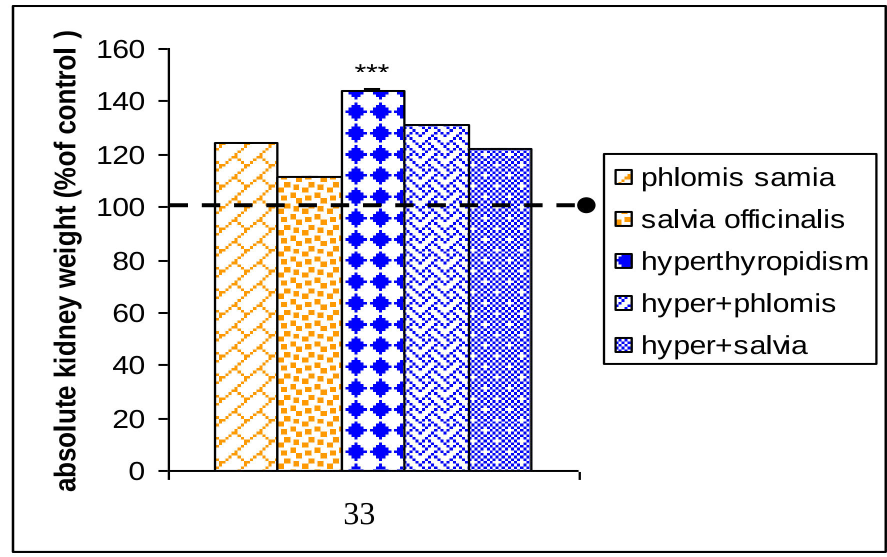
الرمز * ، # يمثلان الفرق المعنوي بالمقارنة مع مجموعة الشاهد و المجموعة المعاملة بجرعة 0.3 ملغ/ كلغ /يوم من L-thyroxine تحت السفاق لمدة شهر على التوالي ، باستعمال طريق واحد لتحليل التباين أنوفا (ANOVA)، متبعة باستخدام اختبار (توكاى –كرامر) للمقارنات المضاعفة .

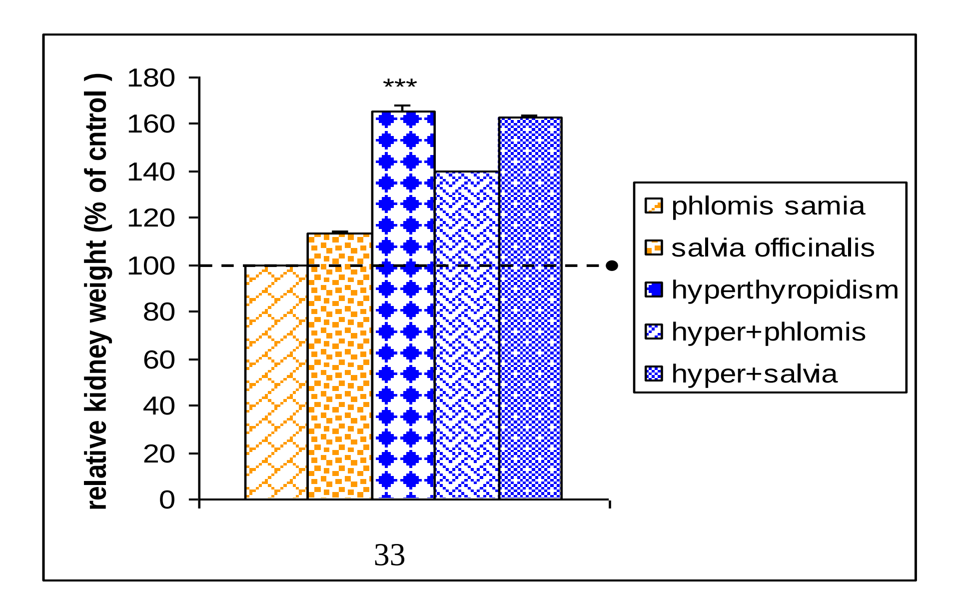
دونت النتائج بـــ (المتوسط ± SD) حيث :

n=10:(حيث n عدد الجرذان) .

SD : الانحراف المعياري.


body weight (% of control)
160
140
120
100
80
60
40
20
0
33
phlomis samia
salvia officinalis
hyperthyropidism
hyper+phlomis
hyper+salvia


absolute kidney weight (%of control)
160
140
120
100
80
60
40
20
0
***
33
phlomis samia
salvia officinalis
hyperthyropidism
hyper+phlomis
hyper+salvia


relative kidney weight (% of cntrol)
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
***
33
phlomis samia
salvia officinalis
hyperthyropidism
hyper+phlomis
hyper+salvia

4- وزن الجرذ ووزن القلب والوزن النسبي للقلب

Body weight, heart weight and relative heart weight :

النتائج المتحصل عليها والمتعلقة بتأثير كل من مستخلصي المريمية Salvia officinalis والخياطة Phlomis samia بجرعة مقدرة بـــ 200 ملغ/ كلغ/ يوم عن طريق الفم لمدة ثلاثة أسابيع متتالية على وزن الجرذ وزن القلب والوزن النسبي للقلب موضحة في الأشكال المرقمة (34) والمبينة فيما يلي:

أظهرت النتائج المتحصل عليها عدم تسجيل اي تغيير معنوي في الوزن المطلق للقلب لدى مجاميع جرذان التجربة على العكس من ذلك أظهرت نتائج الوزن النسبي للقلب ارتفاع وزن القلب لدى الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي وذلك بزيادة نسبتها 127% وزيادة 138% و157% بالنسبة لمجموعتي فرط الدرقية التجريبي المعاملة بكل من Phlomis samia و Salvia officinalis على التوالي.

كما بينت النتائج ارتفاع معنوي في الوزن النسبي للقلب لدى مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي والمعاملة بمستخلص Salvia officinalis وذلك بنسبة 123.61% مقارنة بالوزن النسبي للقلب لمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي.

وارتفاع غير معنوي للوزن النسبي للقلب لدى مجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص Salvia officinalis وذلك بنسبة 108.28% ويقابله انخفاض غير معنوي في الوزن النسبي للقلب لدى مجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص Phlomis samia وذلك بنسبة 87.11% مقارنة مع مجموعة الجرذان الشاهدة.

الشكل(34) : تأثير كل من مستخلصي المريمية Salvia officinalis والخياطة Phlomis samia بجرعة مقدرة بـــ 200 ملغ/ كلغ/ يوم عن طريق الفم لمدة ثلاثة أسابيع متتالية على جسم وزن الجرذ ووزن القلب والوزن النسبي للقلب.

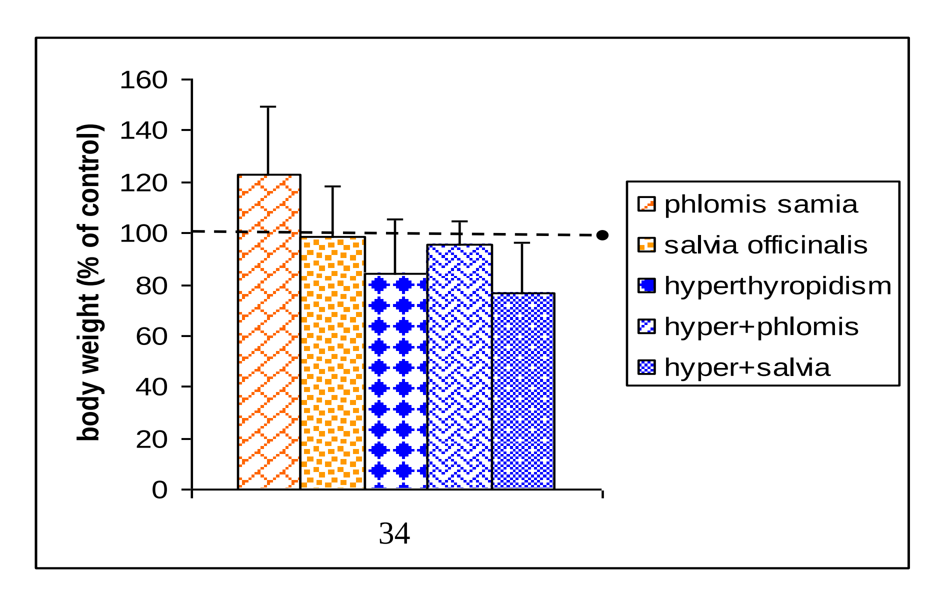
Effect of both Salvia officinalis & Phlomis samia extract (200/mg/kg/day p.o for 3 weeks) on rats Body weight ,heart weight and relative heart weight.

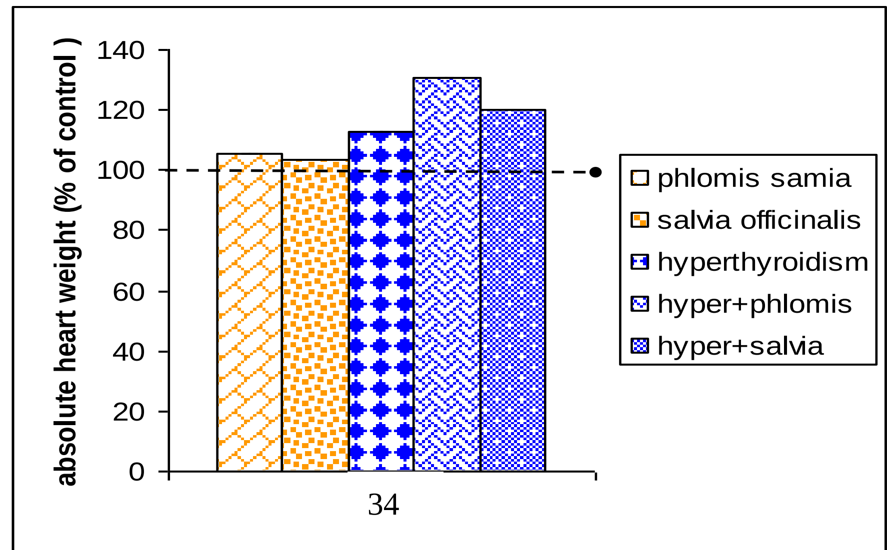
الرمز * ، # يمثلان الفرق المعنوي بالمقارنة مع مجموعة الشاهد و المجموعة المعاملة بجرعة 0.3 ملغ/ كلغ /يوم من L-thyroxine تحت السفاق لمدة شهر على التوالي ، باستعمال طريق واحد لتحليل التباين أنوفا (ANOVA)، متبعة باستخدام اختبار (توكاى –كرامر) للمقارنات المضاعفة .

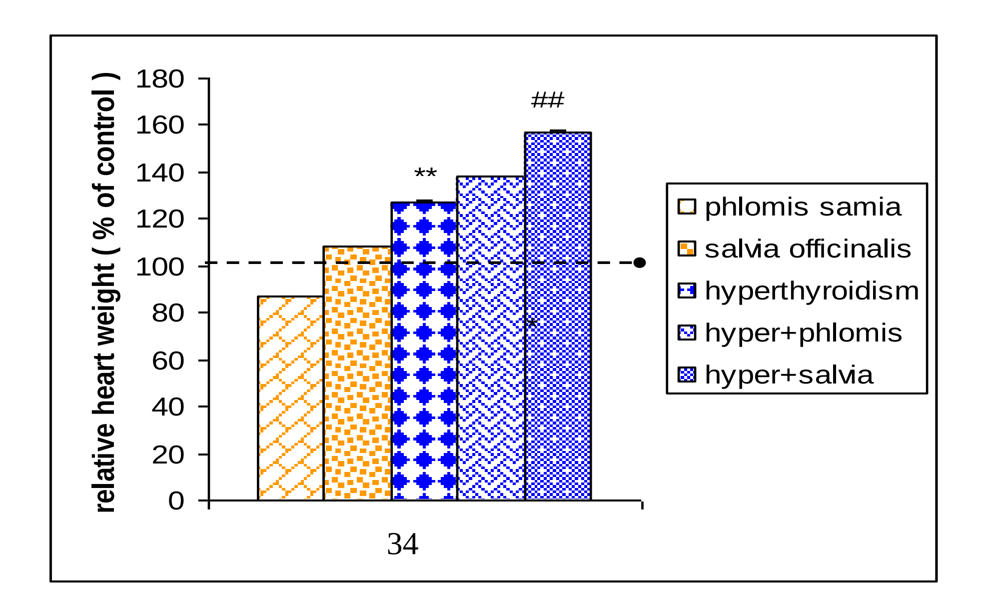
دونت النتائج بـــ (المتوسط ± SD) حيث :

n=10:(حيث n عدد الجرذان) .

SD : الانحراف المعياري.

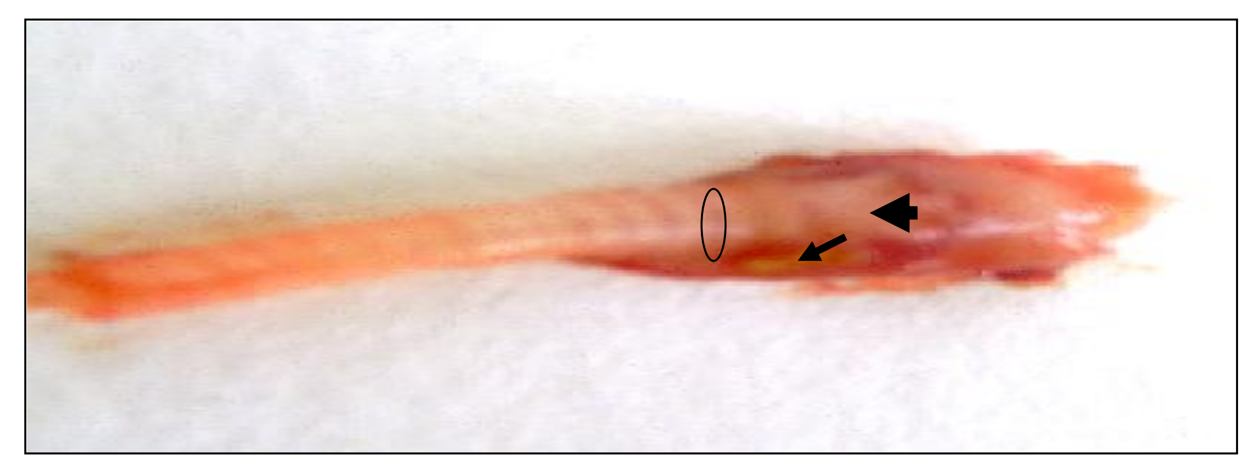

body weight (% of control)
160
140
120
100
80
60
40
20
0
34
phlomis samia
salvia officinalis
hyperthyropidism
hyper+phlomis
hyper+salvia


absolute heart weight (% of control)
140
120
100
80
60
40
20
0
34
phlomis samia
salvia officinalis
hyperthyroidism
hyper+phlomis
hyper+salvia

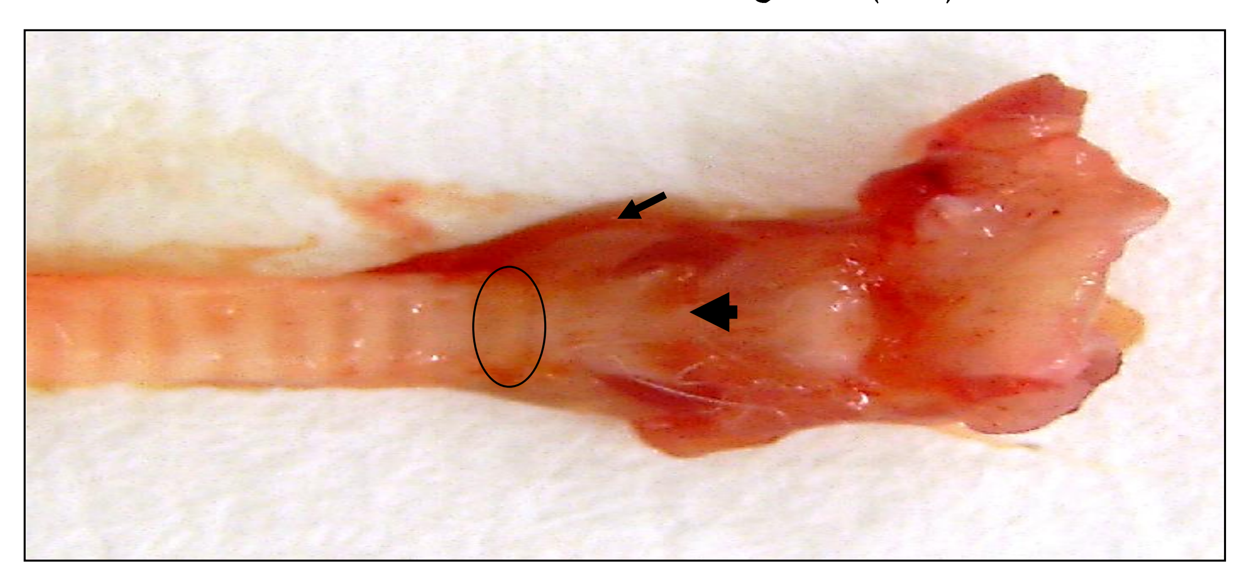

relative heart weight (% of control)
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
**
##
34
phlomis samia
salvia officinalis
hyperthyroidism
hyper+phlomis
hyper+salvia

III- الدراسة المرفولوجية و الهستوباتولوجية للغدة الدرقية :

Thyroid morphological and histological study



الشكل (A35) : النتائج الميكروسكوبية للغدة الدرقية لجرذ شاهد.



الشكل (B 35): النتائج الميكروسكوبية للغدة الدرقية لجرذ مصاب بحالة فرط الدرقية التجريبي

حيث:

السهم ← يوضح الغدة الدرقية

السهم ◄ يوضح الحنجرة ، ⬯ الرغامى

الدراسة الهيستوباتولوجية للغدة الدرقية :

Thyroid histological study

حسب النتائج التي تحصلنا عليها في هذه الدراسة تبين الصورة الهيستولوجية خاصة لمجموعة الجرذان الشاهدة (الشكل36) غدة درقية عادية ، تتكون من السدى stroma و النسيج الحشوى Parenchyma المكون للخلايا الغدية Endocrine cells حيث يتكون السدى من محفظة Capsuleو حويجزات Trabeculae تكون كل من خلايا النسيج الرابط و الالياف . أما النسيج الحشوى فيكون مكون من حويصلات درقية تسمى الجريبات Thyroid follicles حيث ان كل جريب يأخذ الشكل البيضوى و يكون محاط بغشاء رقيق مبطن من الداخل بصف واحد من الخلايا الطلائية مكعبة الشكل و قليلة مسطحة الشكل ، ويحتوى كل حويصل جربى على مادة غرائية عبارة عن غروانى مخزن Stored colloïd يكون موجبا لصبغة l'éosine-ématoxilne و يعطى اللون الوردي المائل إلى البنفسجي ، كما يمكن أن تتواجد خلايا بين جريبية هي Interfollicular cell وتكون الجريبات مطوقة بأوعية شعرية وتجويف رفيع جدا.

نلاحظ لدى مجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص S.officinallis بجرعة 200 ملغ/كلغ مدة ثلاث اسابيع ، زيادة في حجم النسيج الضام ، و زيادة التغذية الدموية مع زيادة حجم الجريبات واستنزاف الغروانى في معظمها ، كما نلاحظ أن الخلايا الجربية تأخذ الشكل المكعب و تمتد في الطول باتجاه لمعة الجريبات ، ونتيجة لاستنزاف الغروانى يظهر على شكل حبيبات فاتحة اللون مائلة إلى الرمادي كما تظهر في الشكل (37) .

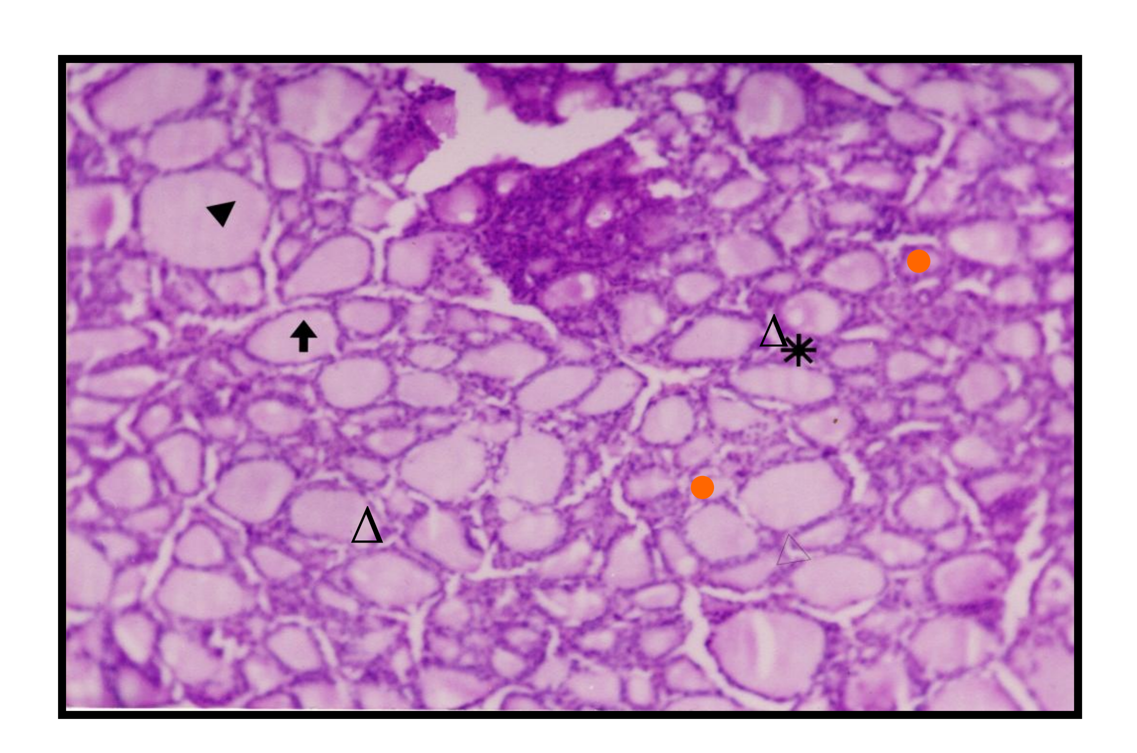
كما نلاحظ تغيرات طفيفة في البنية النسيجية للغدة الدرقية لمجموعة الجرذان البيضاء المعاملة بمستخلص P.samia بجرعة 200 ملغ/كلغ لمدة ثلاث اسابيع ، من خلال ملاحظة زيادة في التغذية الدموية من خلال توسع الأوعية الشعرية المحيطة بالجريبات الدرقية ، مع ملاحظة فرط في التنسج قريب من العادي في بعض الجريبات إذ تظهر الجريبات ممتلئة بالغروانى و محاطة بخلايا جريبية مسطحة رقيقة كما هو موضح في الشكل(38).

وبعد معاملة حيوانات التجارب بمادة L-thyroxine بجرعة 0.3 ملغ/كلغ لمدة ثلاثة اسابيع اتضح لنا تمدد نسبى في الشعيرات الدموية ، و مع ملاحظة فرط في التنسج نتيجة زيادة في عدد الجريبات و حجم الجريب نفسه ، إذ تظهر الجريبات مملوءة بالغروانى المركز ،أما الخلايا المبطنة للجريبات تظهر رقيقة و مسطحة الشكل و هذا موضح في الشكل (39)

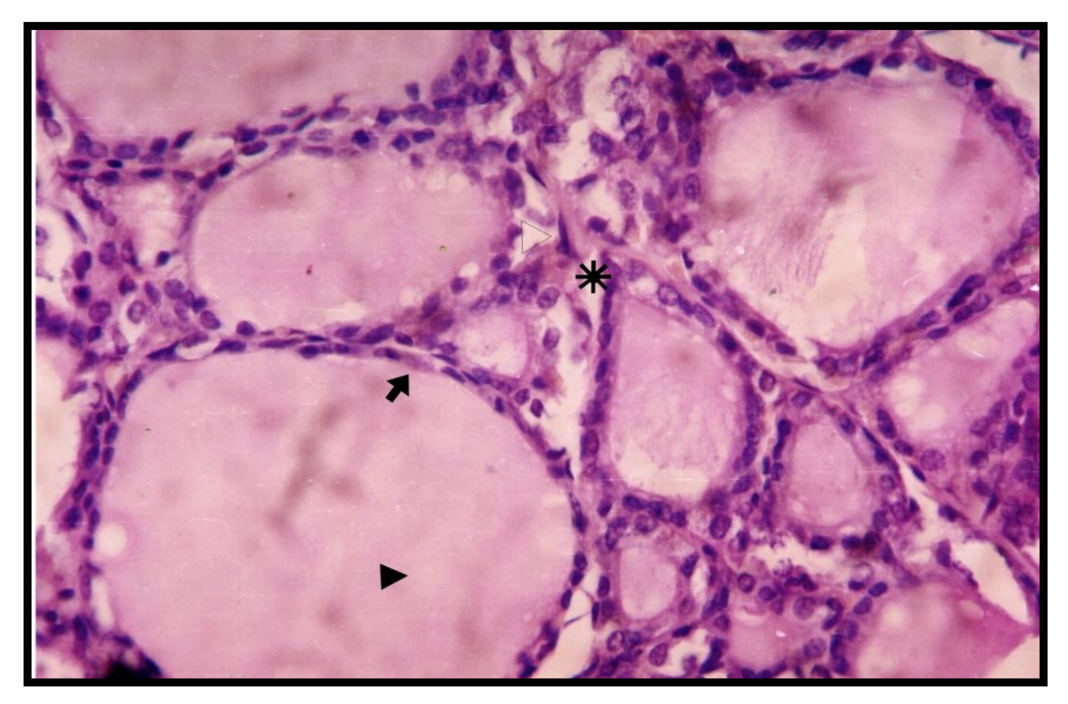
أظهرت الدراسة الهستوباتولوجية للغدة الدرقية للجرذان المعاملة بـــ L-thyroxine و التي تأخذ جرعة 200 ملغ/كلغ من مستخلص S.officinallis ملاحظة زيادة في حجم النسيج الضام الذي يحيط بالحويصلات الجربية مع زيادة التغذية الدموية ، مع ملاحظة فرط في التنسج وانطواء الجريبات إلى الداخل ،كما لاحظنا استنزاف للغروانى حيث يظهر على شكل مساحات بيضاء ،أما الخلايا الطلائية المبطنة للحويصلات الجربية فتظهر بشكل مكعبي و أحيانا اسطواني ممتدة في الطول باتجاه المحور القمى كما يوضحها الشكل (40) .

فيما يخص مجموعة الجرذان المصابة بفرط الغدة الدرقية التجريبي و المعاملة بمستخلص P.samia ، فنلاحظ فرط في التنسج من خلال زيادة حجم الحويصلات الجربية و امتلائها بالغروانى ، كما تظهر الحويصلات جريبية بعدة أشكال بيضاوية و متطاولة ، محاطة بخلايا جريبية مبسطة كما يوضحها الشكل (41) .

الشكل (36) : ميكروغراف مقطع لنسيج الغدة الدرقية لمجموعة الجرذان الشاهدة



تكبير 100



تكبير 400

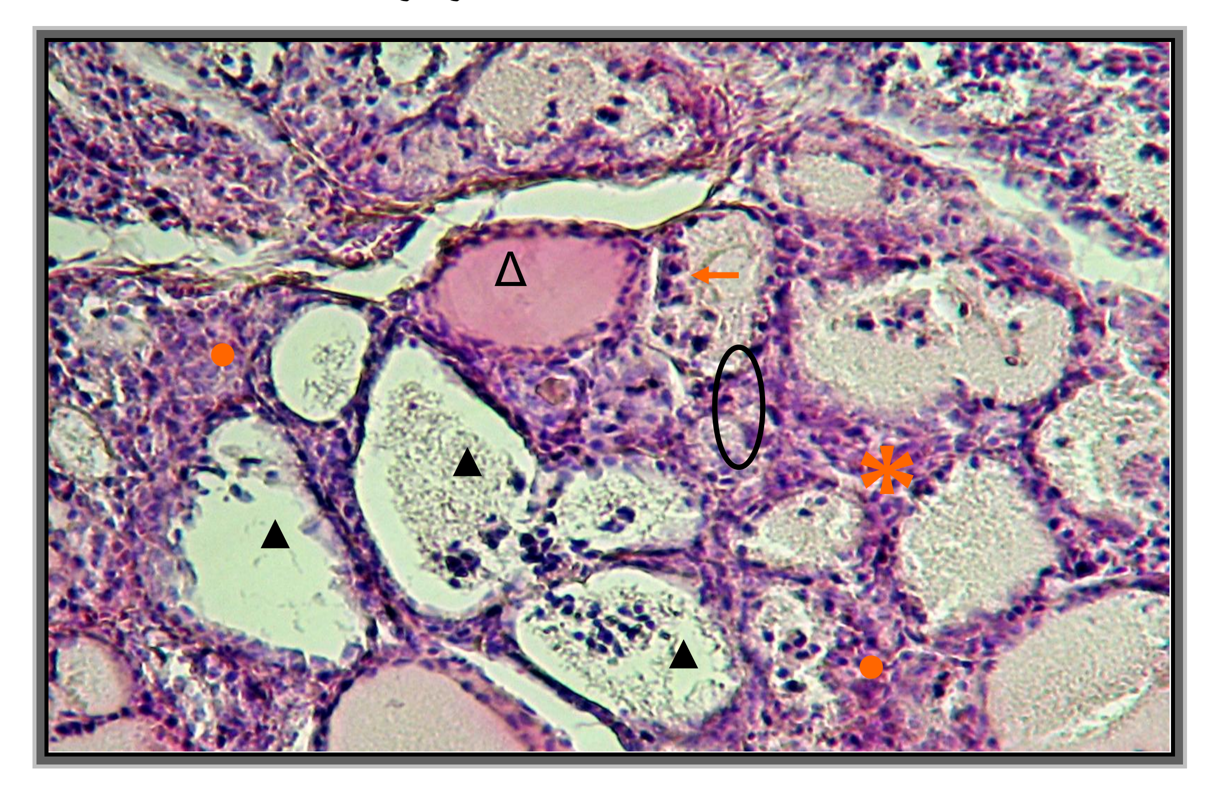
◄جريب .

Δ غروانى ، ● خلايا جار درقية .

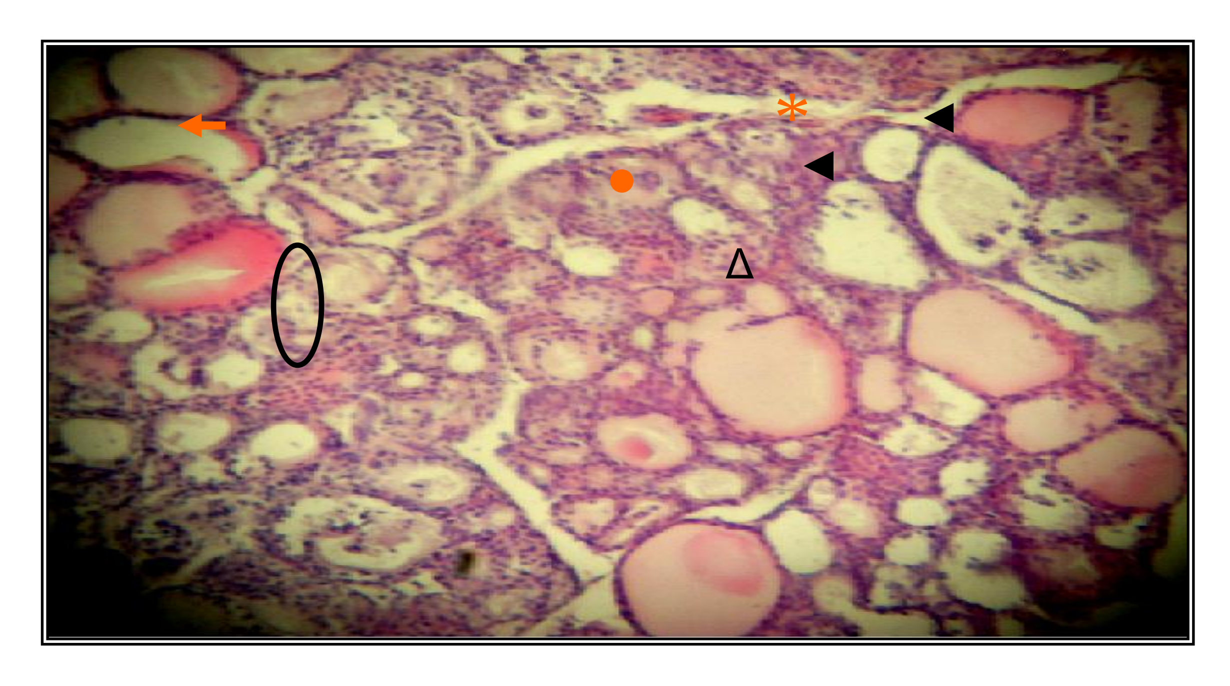
➜ خلايا جريبية طلائية تأخذ الشكل المكعب .

* وعاء شعرى دموى .

الشكل (37) ميكروغراف مقطع لنسيج الغدة الدرقية لمجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص S.officinallis بجرعة 200 ملغ/كلغ

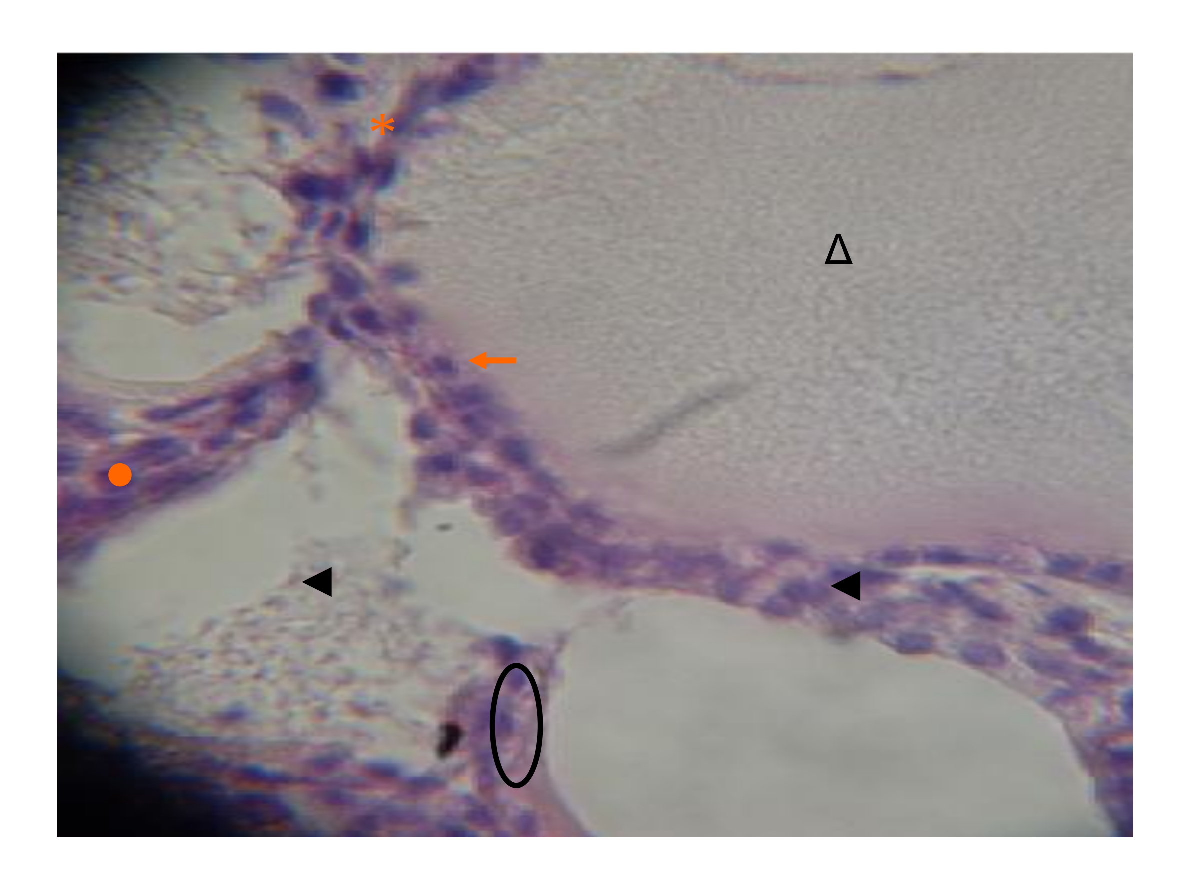


تكبير 100



تكبير 400

الشكل (37) ميكروغراف مقطع لنسيج الغدة الدرقية لمجموعة الجرذانالمعاملة بمستخلص S.officinallis بجرعة 200 ملغ/كلغ



تكبير 400

◄ جريب.

Δغرواني ، ● خلايا جار درقية

⬭ النسيج الضام .

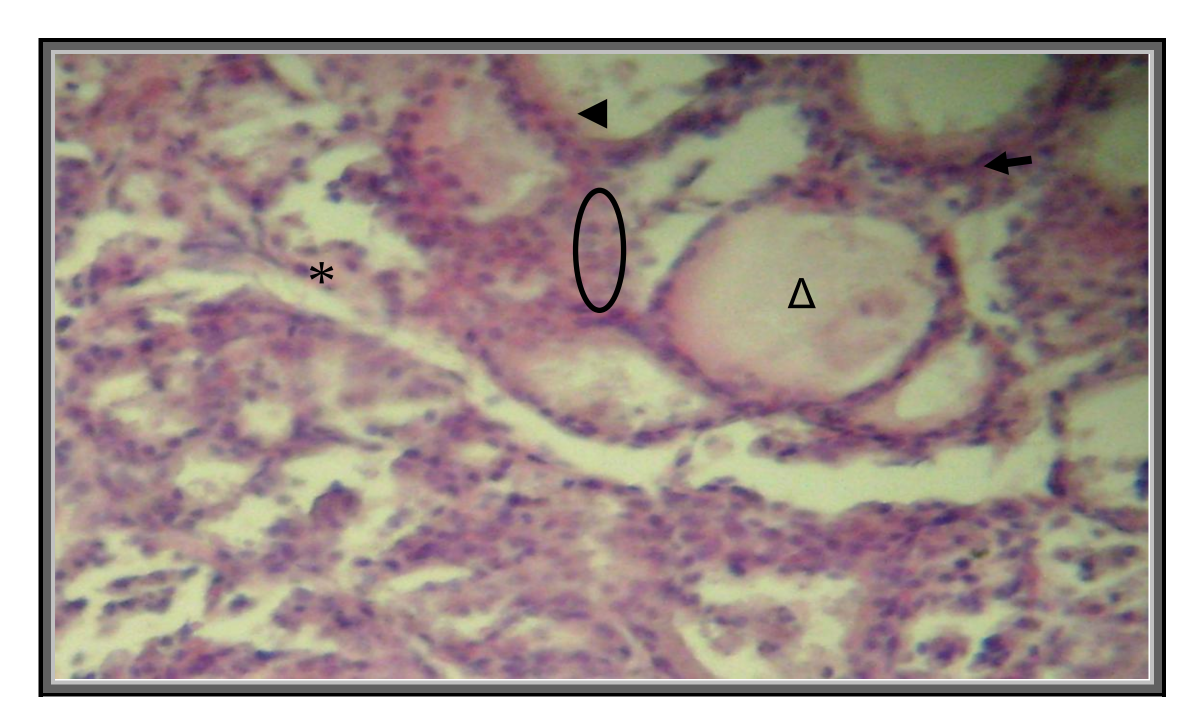
* وعاء دموي شعري .

← خلايا جريبية طلائية مكعبة الشكل تمتد في الطول باتجاه اللمعة .

الشكل (38) ميكروغراف مقطع لنسيج الغدة الدرقية لمجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص P.samia بجرعة 200 ملغ/كلغ لمدة ثلاث اسابيع



تكبير 100

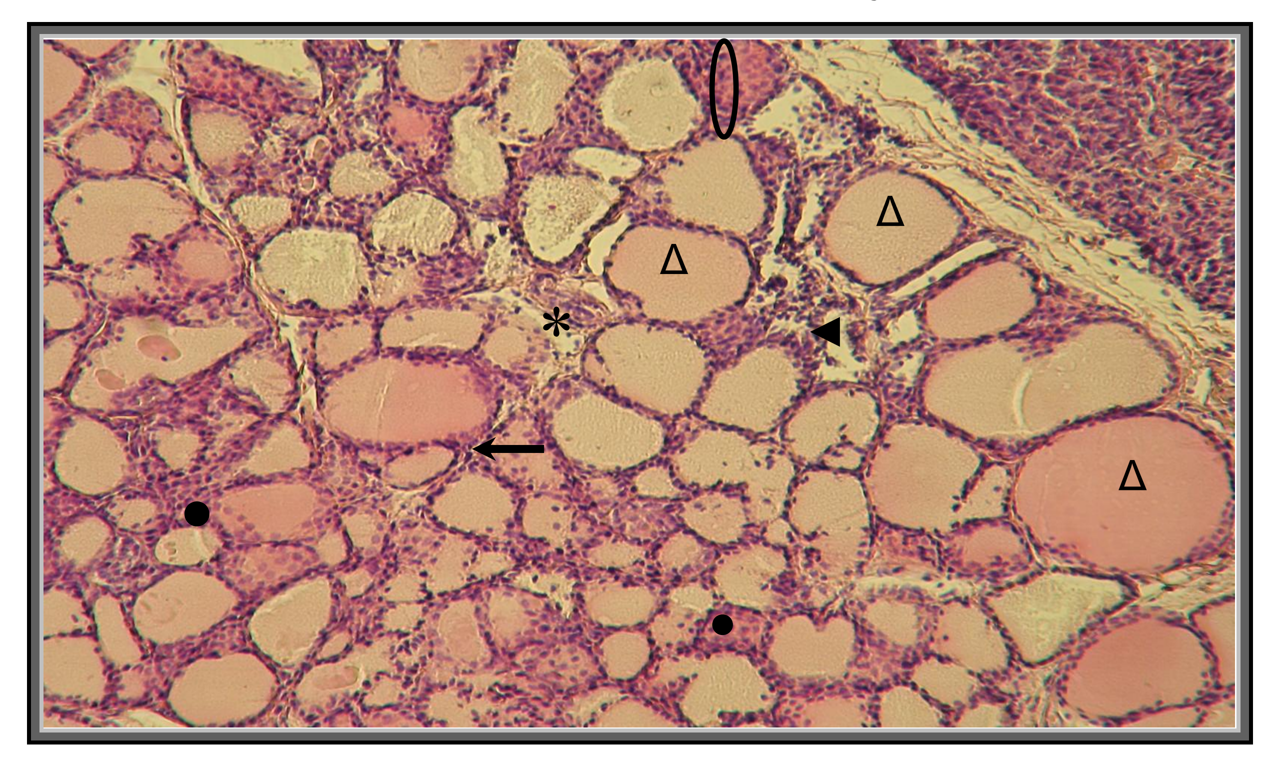


تكبير 400

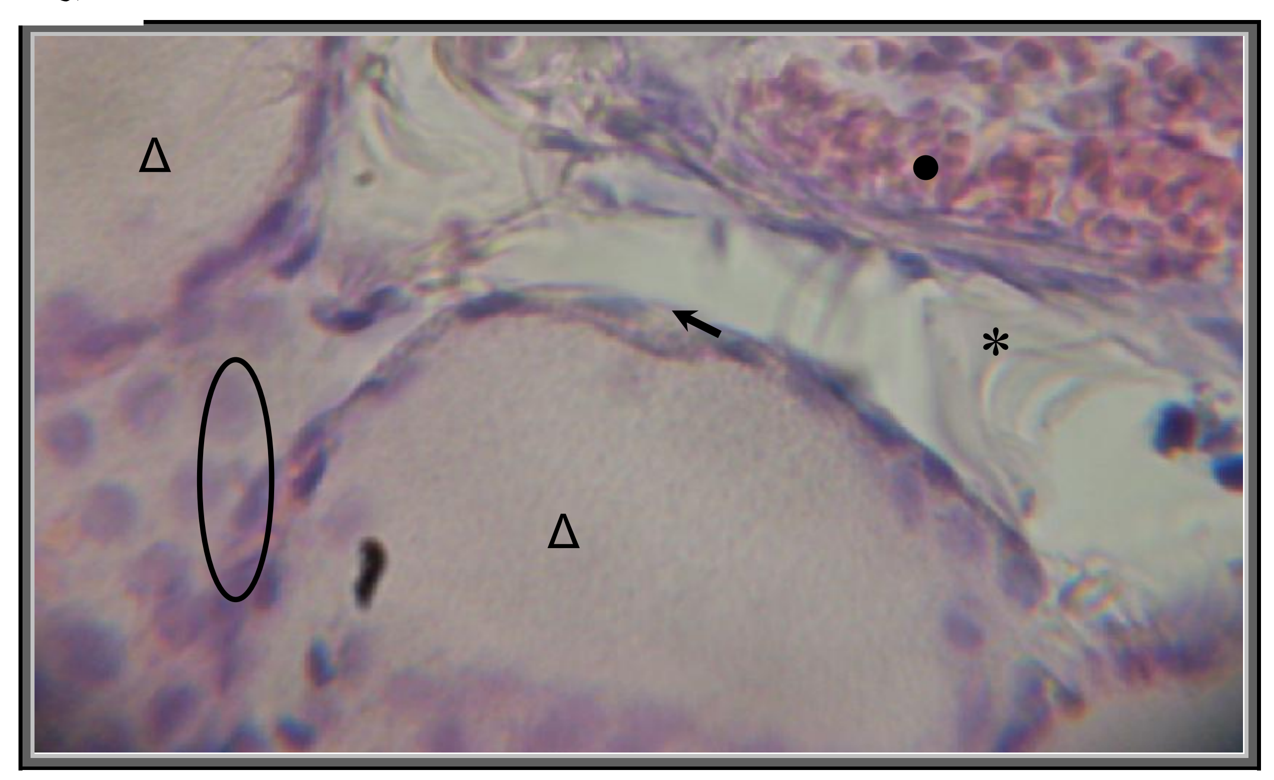
◄جريب .
◄ خلايا جريبية طلائية تأخذ الشكل المكعب.
* وعاء شعرى ، Δ غروانى .

الشكل (39) ميكروغراف مقطع لنسيج الغدة الدرقية لمجموعة الجرذان المعاملة بمادة

L-thyroxine بجرعة 0.3 ملغ/كلغ لمدة ثلاثة اسابيع

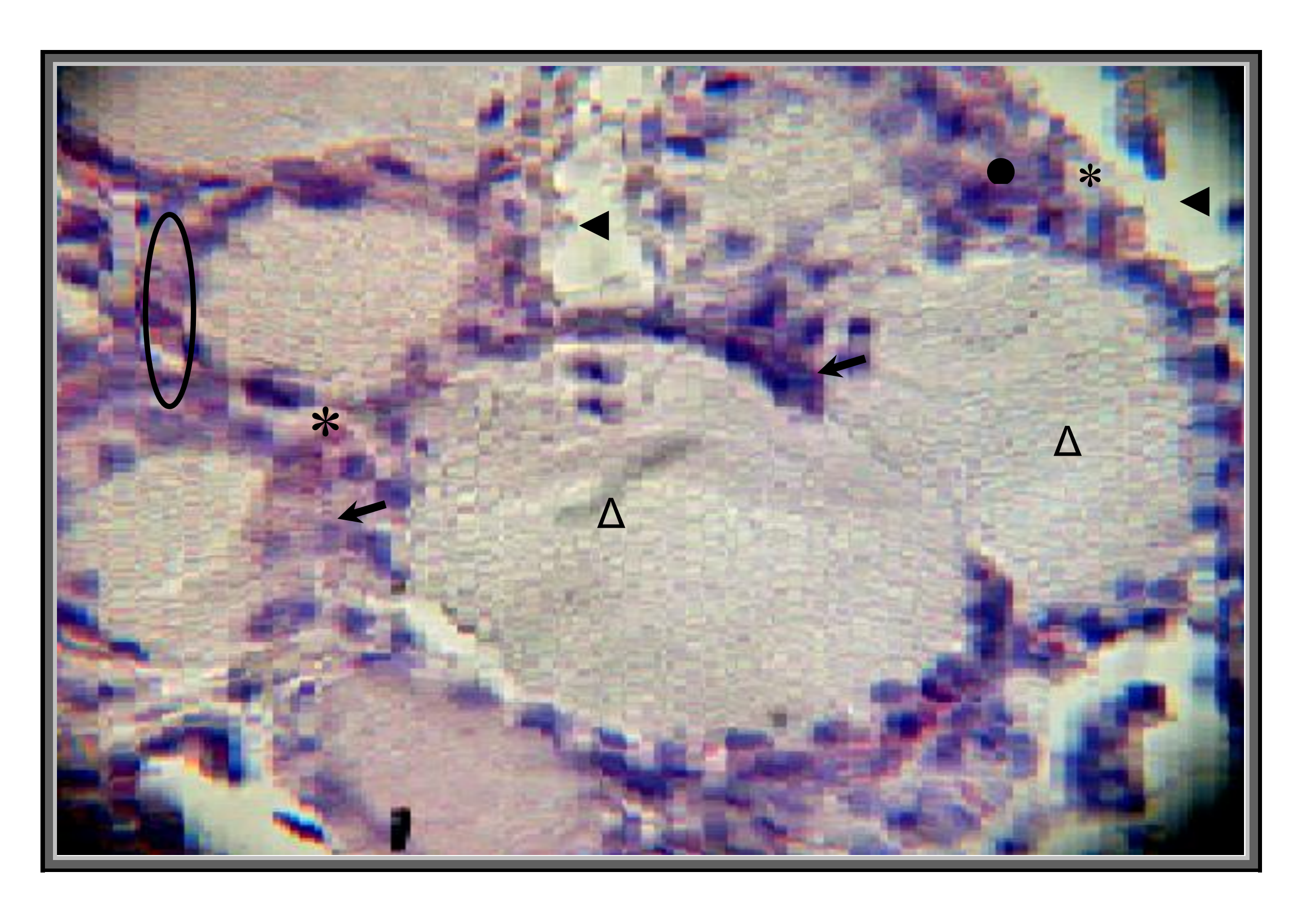


تكبير 100



تكبير 400

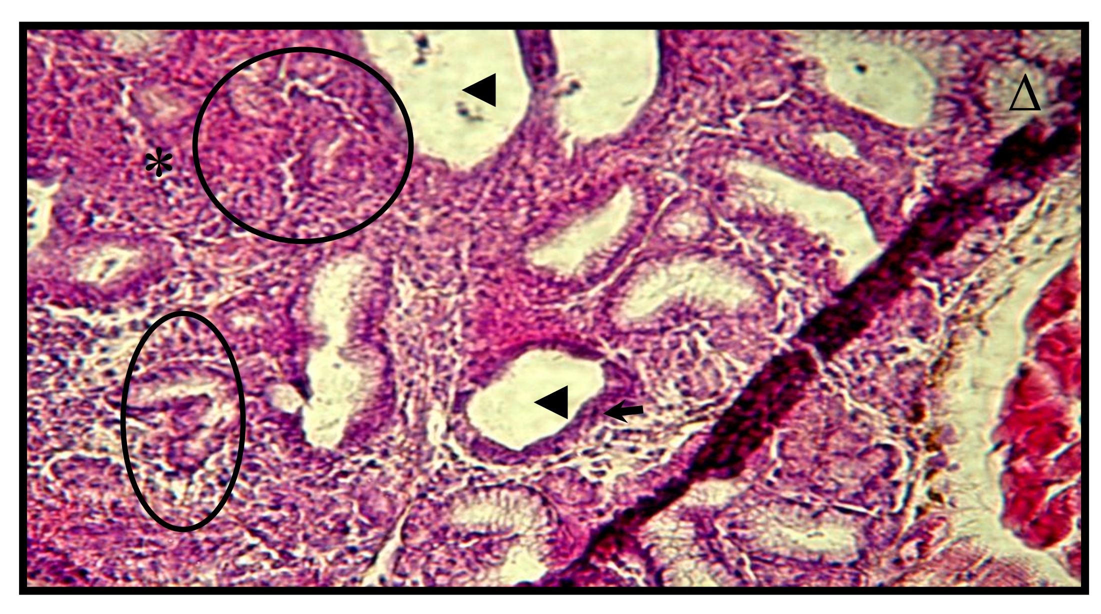
الشكل (39) ميكروغراف مقطع لنسيج الغدة الدرقية لمجموعة الجرذان المعاملة بمادة L-thyroxine بجرعة 0.3 ملغ/كلغ لمدة ثلاثة اسابيع



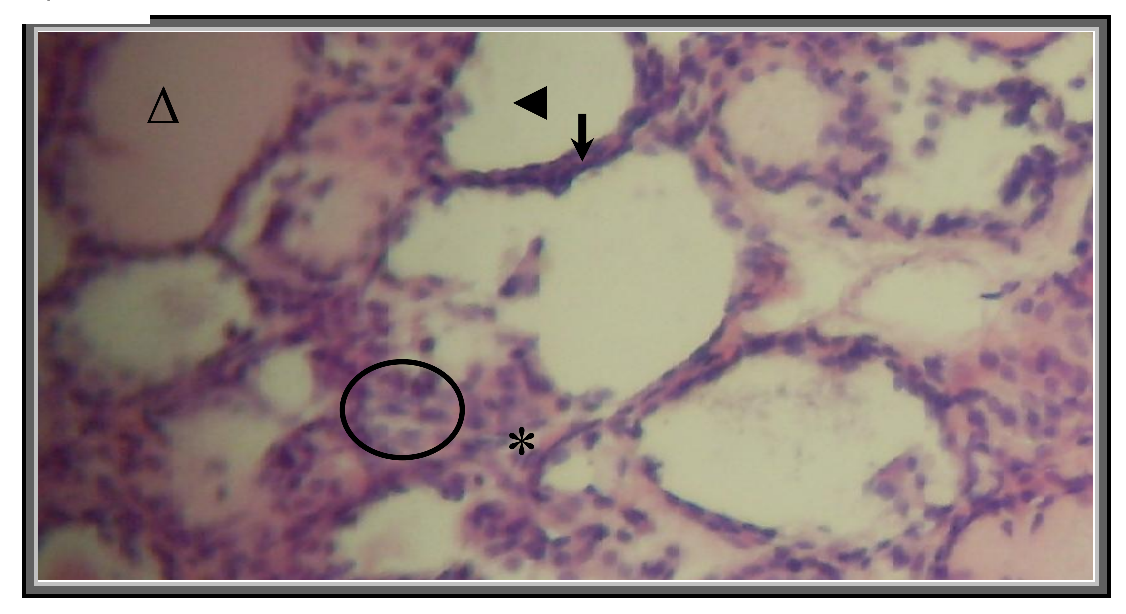
تكبير 400

◄جريب . ● خلايا جار درقية
←خلايا طلائية تأخذ الشكل المكعب
* وعاء شعرى
Δ غرواني .
⬯ نسيج ضام

الشكل (40) ميكروغراف مقطع لنسيج الغدة الدرقية لمجموعة الجرذان المعاملة بـL-thyroxine و التي تأخذ جرعة200 ملغ/كلغ من مستخلص S.officinallis



تكبير 100



تكبير 400

◄جريب ، Δ غرواني
←خلايا طلائية تأخذ الشكل المكعب
* وعاء شعرى (زيادة التغذية الدموية)
○ زيادة في مساحة النسيج الضام .
⬯ جريب منطوى إلى الداخل و اشكال اخرى .

الشكل (41) ميكروغراف مقطع لنسيج الغدة الدرقية لمجموعة الجرذان المعاملة بـL-thyroxine و التي تأخذ جرعة 200 ملغ/كلغ من مستخلص P.samia .



تكبير 100



تكبير 400

◄جريب ، Δ غرواني .

← خلايا طلائية تأخذ الشكل المكعب

* وعاء دموي شعري

⭘ جريب يتكون من لمعة محاطة بخلايا جريبية

IV - هرمونات الغدة الدرقية المصلية (T4,T3) :

Serum thyroïd hormones(T3,T4)

النتائج المتحصل عليها المتعلقة بتأثير كل من مستخلصي المريمية Salvia officinalis والخياطة Phlomis samia بجرعة مقدرة بـــ 200 ملغ/ كلغ/ يوم عن طريق الفم لمدة ثلاثة أسابيع متتالية و حالة فرط الدرقية التجريبي على تركيز هرمونات الدرقية المصلية (T3) و (T4) مبينة في الأشكال رقم (42) على التوالي.

أظهرت النتائج انخفاض بأكبر فرق معنوي في تركيز هرمون T3 الحر لدى مجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص Phlomis samia وذلك بنسبة 84.37% مقارنة بالمجموعة الشاهدة كذلك انخفاض التركيز المصلي لهرمون T3 الحر لدى مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي والمعاملة بمستخلصPhlomis samia وذلك بنسبة 75% مقارنة على مستوى الهرمون لدى مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي الشاهدة .

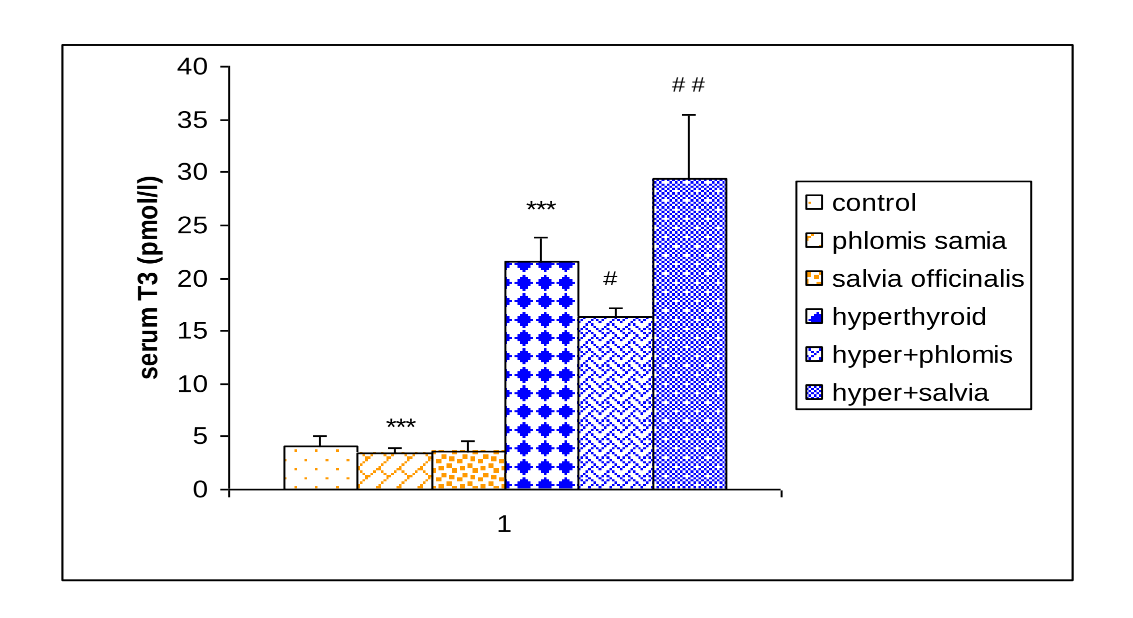
بينما بينت النتائج ارتفاع معنوي في تركيز هرمون T3 الحر لمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي و المعاملة بمستخلص نفس النبتة (Salvia officinalis) وذلك بنسبة 136.06% مقارنة مع مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي الشاهدة

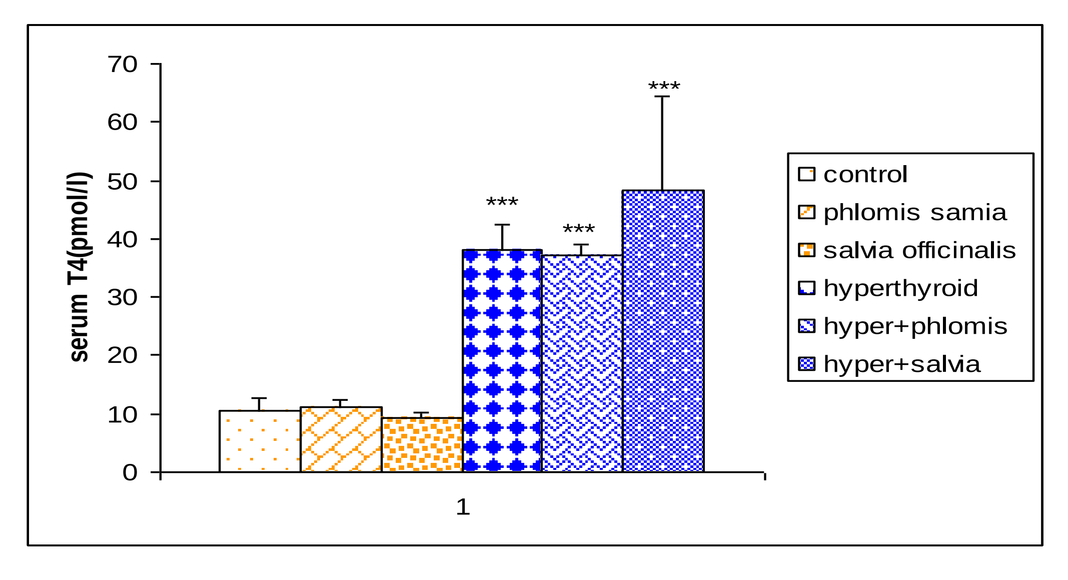
أما بالنسبة لتركيز هرمون T4 الحر في المصل بينت النتائج ارتفاع غير معنوي بـــ 119.45% وانخفاض غير معنوي بـــ98.30% لكل من مجموعتي الجرذان المعاملة بمستخلصي Phlomis samia و Salvia officinalis على التوالي مقارنة بمجموعة الشاهد .

وكما بين النتائج ارتفاع بأكبر قيمة معنوية لتركيز هرمون T4 الحر في المصل الحر لدى مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي وذلك بنسبة 918.99% مقارنة مع المجموعة الشاهدة وانخفاض غير معنوي لتركيز هذا الهرمون لدى المجموعة المصابة بفرط الدرقية التجريبية والمعاملة بمستخلص Phlomis samia وذلك بنسبة 97.35 % وارتفاع غير معنوي لتركيز هرمون T4 الحر لدى مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي والمعاملة بمستخلص Salvia officinalis بنسبة 126.10 % مقارنة بتركيز هذا الهرمون لدى بمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي الشاهدة .

الشكلين رقم (42) : تأثير كل من مستخلصي المريمية **Salvia officinalis** والخياطة **Phlomis samia** و حالة فرط الدرقية التجريبي على تركيز هرمونات الدرقية المصلية.

Effect of both Salvia officinalis & Phlomis samia extract on rat serum thyroid hormones





دونت النتائج بـــ (المتوسط± SD) لعشرة جرذان حيث SD عبارة عن الانحراف المعياري.

تشير كل من العلامة المتمثلة بـــ {*}،{#} الفرق المعنوي بالنسبة لمجموعة الشاهد و مجموعة الجرذان المصابة بحالة فرط الدرقية على التوالي ، مقدر بأقل أو يساوى 0.01($P \leq 0.01$) و ذلك باستعمال طريق واحد لتحليل التباين أنوفا (ANOVA)، متبعة باستخدام اختبار (توكاى –كرامر) للمقارنات المضاعفة .

V- **تقدير تأثير كلى المستخلصين وحالة فرط الدرقية التجريبي على المؤشرات البيوكميائية التالية:**

1–تركيز السكر في الدم : blood glucose

النتائج المتحصل عليها والخاصة بتاثير كل من مستخلصى المريميةSalvia officinalis والخياطة Phlomis samia و حالة فرط الدرقية التجريبى على تركيز السكر في الدم لدى مجاميع الجرذان المبينة في الشكل رقم (43) على التوالي.

أوضح النتائج انخفاض معنوي بدرجتين (p=0.01) وبنسبة 72.30% لمجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص Phlomis samia وكذلك انخفاض معنوي بثلاث درجات p=0.001 و65.21% للمجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص Salvia officinalis مقارنة مع مجموعة الجرذان الشاهدة . اما بنسبة لمجاميع الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي سجلنا انخفاض معنوي بدرجتين لدى مجموعة الجرذان الشاهدة بنسبة 72.41 % وبانخفاض معنوي من الدرجة الثالثة بالنسبة لمجاميع الجرذان المعاملة بمستخلص Phlomis samia بنسبة 58.20% مقارنة مع مجموعة الجرذان الشاهدة .

2–تركيز (creatinine) المصلي لدى مجاميع الجرذان :

Serum creatinine, in differant groups of rats

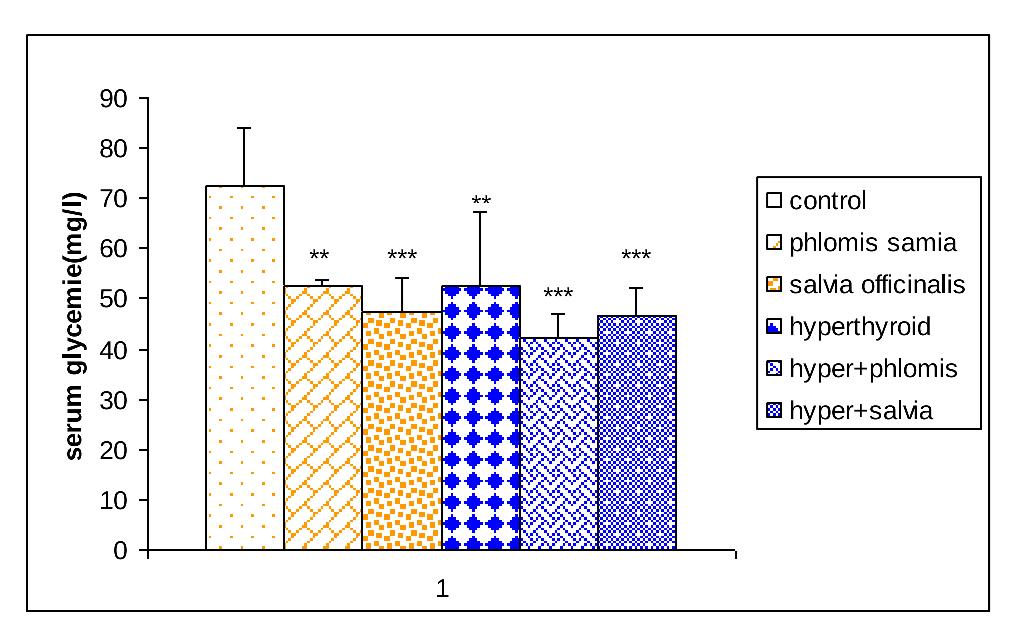
النتائج المتحصل عليها والخاصة بتأثير كل من مستخلصي المريمية Salvia officinalis والخياطة Phlomis samia و حالة فرط الدرقية التجريبي على تركيز creatinine المصليومبينة في الشكل رقم (44) كالتالي :

بينت النتائج المتحصل عليها زيادة معنوية بأقل فرق معنوي ($p \geq 0.05$) بنسبة 121.76% لدى مجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص Phlomis samia وبانخفاض معنوي من الدرجة الثانية ($p \leq 0.01$) وبنسبة 73.82 % بالنسبة لمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي مقارنة مع مجموعة الجرذان الشاهدة.

كما اظهرت النتائج ثبات في تركيز creatinine لدى مجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص Salvia officinalis وانخفاض غير معنوي في تركيز creatinine لدى مجموعتي الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي والمعاملة بكل من Phlomis samia بنسبة 86.14 % و Salvia officinalis بنسبة 80.36 % على التوالي مقارنة غلى مجموعة الجرذان الشاهد .

الشكل رقم (43) : تأثير كل من مستخلصي المريمية *Salvia officinalis* والخياطة *Phlomis samia* و حالة فرط الدرقية التجريبي على تركيز السكر .

Effect of both Salvia officinalis & Phlomis samia extract on rat serum glucose .

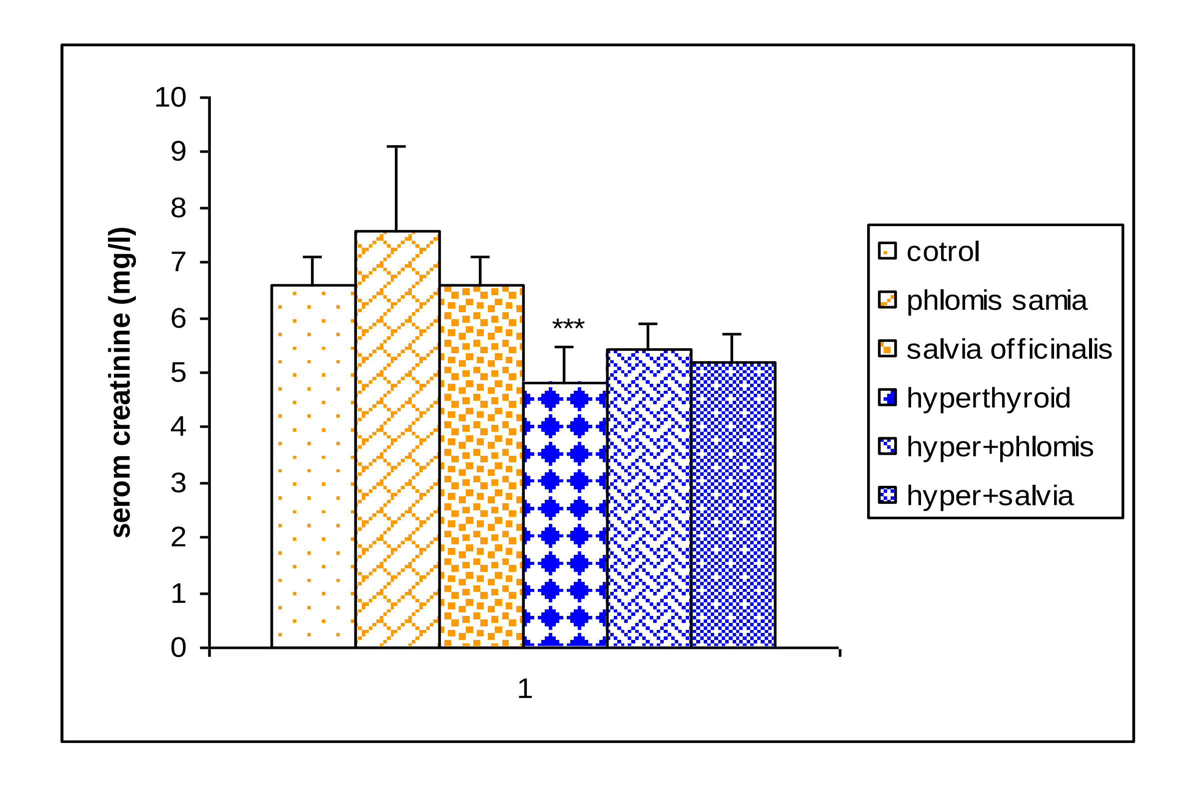


دونت النتائج بـــ (المتوسط ± SD) لعشرة جرذان حيث SD عبارة عن الانحراف المعياري.

تشير كل من العلامة الممثلة بـــ {*}،{ #} الفرق المعنوى بالنسبة لمجموعة الشاهد و مجموعة الجرذان المصابة بحالة فرط الدرقية على التوالى ، مقدر باقل او يساوى 0.01($P \leq 0.01$) و ذلك باستعمال طريق واحد لتحليل التباين انوفا (ANOVA)، متبعة باستخدام اختبار (توكاى –كرامر) للمقارنات المضاعفة .

الشكل رقم (44) : تاثير كل من مستخلصى المريمية *Salvia officinalis* والخياطة *Phlomis samia* و حالة فرط الدرقية التجريبى على تركيز creatinine .

Effect of both Salvia officinalis & Phlomis samia extract on rat serum ceatinine .



دونت النتائج بـــ (المتوسط ± SD) لعشرة جرذان حيث SD عبارة عن الانحراف المعياري.

تشير كل من العلامة الممثلة بـــ {*}،{ #} الفرق المعنوى بالنسبة لمجموعة الشاهد و مجموعة الجرذان المصابة بحالة فرط الدرقية على التوالى ، مقدر باقل او يساوى 0.01($P \leq 0.01$) و ذلك باستعمال طريق واحد لتحليل التباين انوفا (ANOVA)، متبعة باستخدام اختبار (توكاى –كرامر) للمقارنات المضاعفة .

3-تركيز الكلسترول المصلي : serum cholesterol

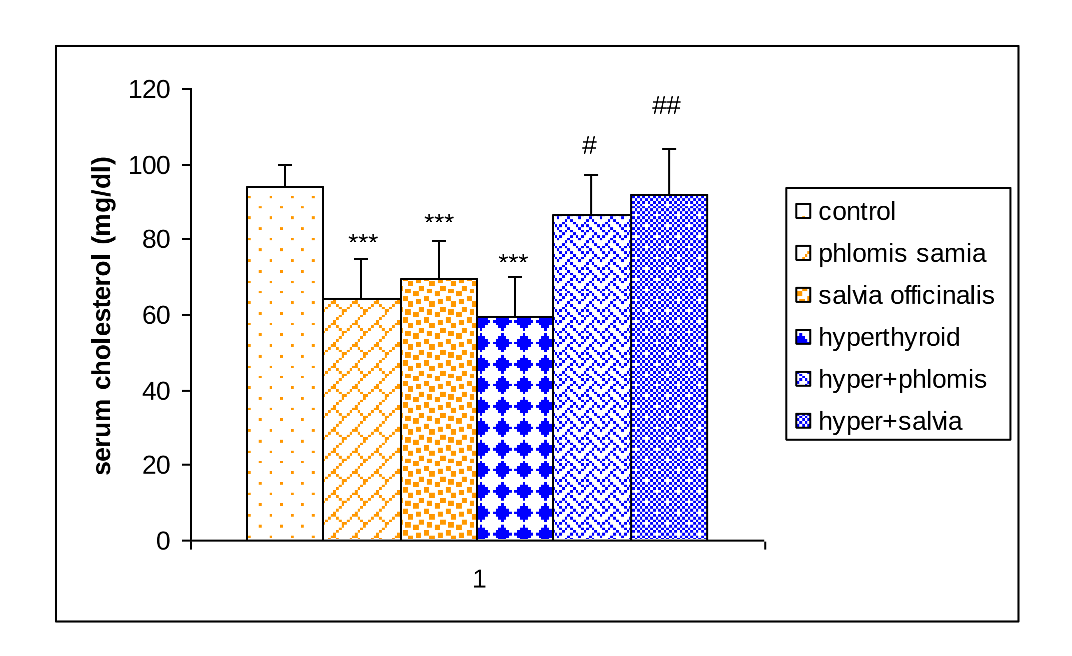
النتائج المتحصل عليها والمتعلقة بتأثير كل من مستخلصي المريمية Salvia officinalis والخياطة Phlomis samia و حالة فرط الدرقية التجريبي على تركيز الكلسترول المصلي مبينة في الشكل رقم(45) كالتالي :

أظهرت النتائج انخفاض معنوي من الدرجة الثانية في تركيز الكلسترول لمجموعة الجرذان المعالجة بمستخلص Phlomis samia بنسبة 67.96 % و انخفاض من الدرجة الثانية لمجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص Salvia officinalis و بنسبة 73.62 % مقارنة بتركيز الكولسترول لدى مجموعة الجرذان الشاهدة .

كذلك بالنسبة لمجاميع الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي فأظهرت النتائج انخفاض معنوي من الدرجة الثالثة ($p \leq 0.001$) وبنسبة 63.36 % لدى مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي الشاهدة ، مقارنة مع مجموعة الجرذان الشاهدة او ارتفاع معنوي في كل من مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية والمعاملة بمستخلص Phlomis samia و Salvia officinalis بنسبة 145.49 % ($p \leq 0.01$) و 153.53 % ($p \leq 0.001$) على التولي مقارنة مع مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي الشاهدة .

الشكل رقم (45) : تأثير كل من مستخلصي المريمية Salvia officinalis والخياطة Phlomis samia و حالة فرط الدرقية التجريبى على تركيز الكلسترول .

Effect of both Salvia officinalis & Phlomis samia extract on rat serum cholesterol.



دونت النتائج بـــ (المتوسط ± SD) لعشرة جرذان حيث SD عبارة عن الانحراف المعياري.

تشير كل من العلامة الممثلة بـــ {*}،{ #} الفرق المعنوي بالنسبة لمجموعة الشاهد و مجموعة الجرذان المصابة بحالة فرط الدرقية على التوالي ، مقدر بأقل أو يساوى 0.01($P \leq 0.01$) و ذلك باستعمال طريق واحد لتحليل التباين أنوفا (ANOVA)، متبعة باستخدام اختبار (توكاى –كرامر) للمقارنات المضاعفة .

4-تركيز البروتينات الكلية المصلية : Serum protides totaux

النتائج المتحصل عليها والخاصة بتأثير كل من مستخلصي المريمية Salvia officinalis والخياطة Phlomis samia و حالة فرط الدرقية التجريبي على تركيز البروتينات المصلية موضحة في الشكل رقم (46) كالتالي :

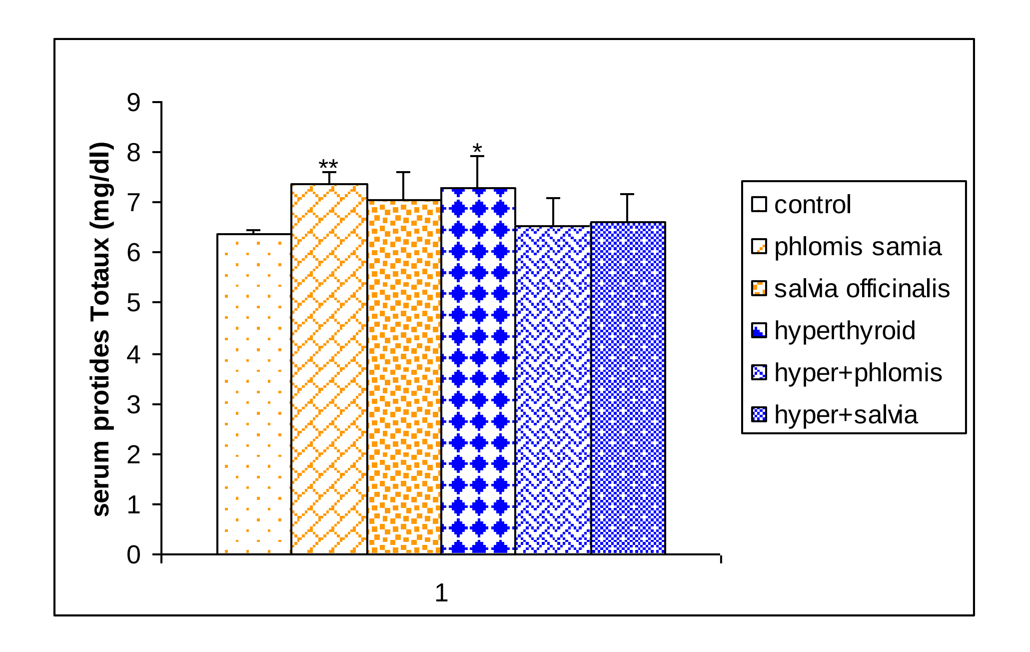
أظهرت النتائج المتحصل عليها ارتفاع معنوي من الدرجة الثانية ($p \leq 0.01$) في تركيز البروتينات الكلية المصلية لدى مجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص Phlomis samia وذلك بنسبة 155.88 % وبزيادة غير معنوية بنسبة 110.69 % لدى مجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص Salvia officinalis مقارنة مع مجموعة الجرذان الشاهدة .

وارتفاع معنوي من الدرجة الأولى ($p \leq 0.05$) وبنسبة 114.30 % بالنسبة لمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبية مقارنة مع مجموعة الجرذان الشاهدة .

وسجلت النتائج ثبات في تركيز البروتينات المصلية لدى كل مجموعتي الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي والمعاملة بمستخلصي Phlomis samia و Salvia officinalis بـــ102.51 % و 103.77 %على التوالي مقارنة بمجموعة الشاهد.

شكل(46) : تأثير كل من مستخلصي المريمية Salvia officinalis والخياطة Phlomis samia و حالة فرط الدرقية التجريبي على تركيز البروتينات الكلية .

Figure (46)Effect of both Salvia officinalis & Phlomis samia extract on rat serum protides totaux



دونت النتائج بـــ (المتوسط ± SD) لعشرة جرذان حيث SD عبارة عن الانحراف المعياري.

تشير كل من العلامة الممثلة بـــ {*}،{ #} الفرق المعنوى بالنسبة لمجموعة الشاهد و مجموعة الجرذان المصابة بحالة فرط الدرقية على التوالى ، مقدر باقل او يساوى 0.01($P \leq 0.01$) و ذلك باستعمال طريق واحد لتحليل التباين انوفا (ANOVA)، متبعة باستخدام اختبار (توكاى –كرامر) للمقارنات المضاعفة .

5- تركيز الليبوبروتينات ذات الوزن الجزيئي العالي (LDL) المصلي :

Serum LDL

النتائج المتحصل عليها والخاصة بتاثير كل من مستخلصى المريمية Salvia officinalis والخياطة Phlomis samia و حالة فرط الدرقية التجريبى على تركيز LDL في المصل موضحة في الاشكال (47) .

بينت النتائج المتحصل عليها انخفاض معنوي من الدرجة الثانية ($p \leq 0.01$) بالنسبة لمجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص Phlomis samia بنسبة 73.16 % وانخفاض معنوي من الدرجة الثالثة ($p \leq 0.001$) وبنسبة 61.11 % بالنسبة لمجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص Salvia officinalis مقارنة مع مجموعة الجرذان الشاهدة .

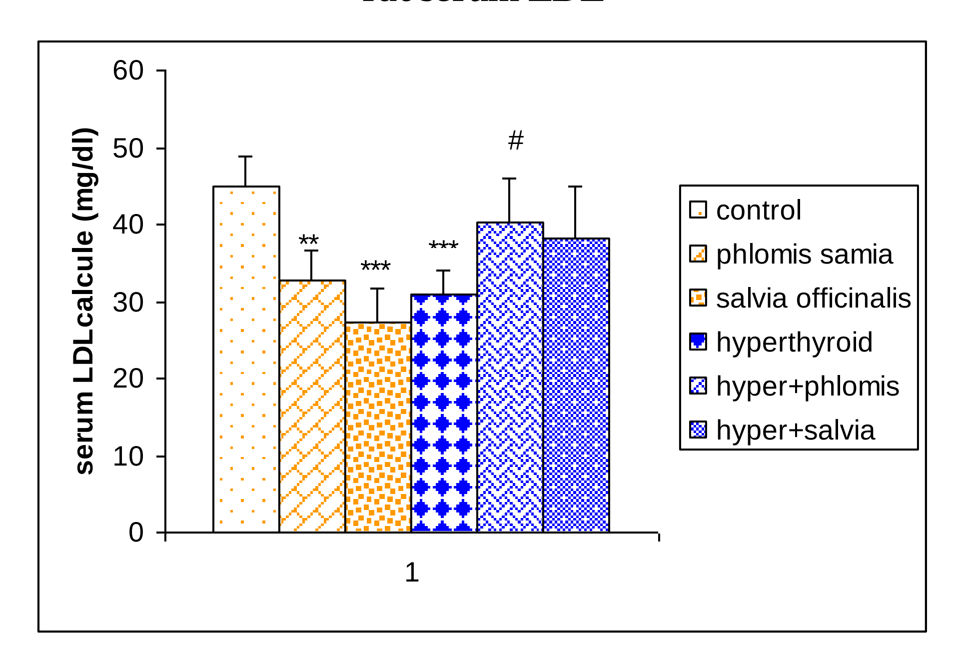
كما لاحظنا انخفاض معنوي من الدرجة الثالثة ($p \leq 0.001$) وبنسبة 68.77 % لمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي

كما بينت النتائج زيادة معنوية بأقل فرق معنوي ممكن ($p \leq 0.05$) لدى مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي والمعاملة بمستخلص Phlomis samiaوذلك بنسبة 130.81 % مقارنة مع مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي الشاهدة .

بينما لم نسجل أي تغير معنوي في تركيز LDL لدى مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي والمعاملة بمستخلص Salvia officinalis .

شكل(47): تاثير كل من مستخلصى المريمية Salvia officinalis والخياطة Phlomis samia و حالة فرط الدرقية التجريبى على تركيز LDL.

Figure (46)Effect of both Salvia officinalis & Phlomis samia extract on rat serum LDL



دونت النتائج بـــ (المتوسط ± SD) لعشرة جرذان حيث SD عبارة عن الانحراف المعياري.

تشير كل من العلامة الممثلة بـــ {*}،{ #} الفرق المعنوى بالنسبة لمجموعة الشاهد و مجموعة الجرذان المصابة بحالة فرط الدرقية على التوالى ، مقدر باقل او يساوى 0.01($P \leq 0.01$) و ذلك باستعمال طريق واحد لتحليل التباين انوفا (ANOVA)، متبعة باستخدام اختبار (توكاى –كرامر) للمقارنات المضاعفة .

6–تركيز البيوبروتينات المصلية ذات الوزن الجزيئي المنخفض (HDL) :

serum (HDL)

النتائج المتحصل عليها والخاصة بتأثير كل من مستخلصي المريمية Salvia officinalis والخياطة Phlomis samia و حالة فرط الدرقية التجريبي على تركيز HDL المصلي موضحة في الشكل رقم (48) مبينة كالتالي :

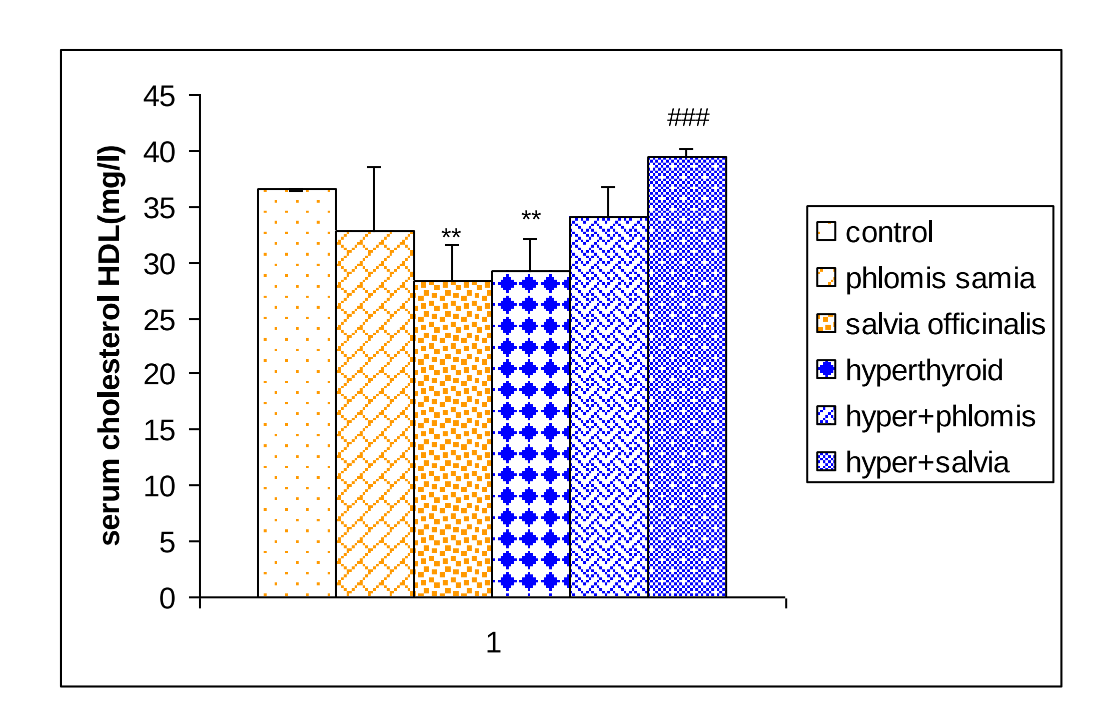
لقد أظهرت النتائج انخفاض معنوي من الدرجة الثانية ($p \leq 0.01$) في تركيز HDL المصلي لكل من مجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص Salvia officinalis وبنسبة 77.61 % ومجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبية بنسبة 79.89 % مقارنة مع مجموعة الشاهد.

وبينت النتائج زيادة وارتفاع معنوي من الدرجة الثالثة ($p \leq 0.001$) بالنسبة لمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبية والمعاملة بمستخلص Salvia officinalis بنسبة 135.45 % مقارنة مع مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي الشاهدة .

بينما لاحظنا انخفاض طفيف غير معنوي في تركيز HDL بنسبة 89.66 % لمجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص Phlomis samia الخياطة وبنسبة 93.15 % بالنسبة لمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي و المعاملة بمستخلص Phlomis samia مقارنة مع مجموعة الجرذان الشاهدة .

شكل(48): تأثير كل من مستخلصي المريمية *Salvia officinalis* والخياطة *Phlomis samia* ٬ حالة فرط الدرقية التجريبي على تركيز HDL .

Figure (47)Effect of both *Salvia officinalis* & *Phlomis samia* extract on rat serum HDL



دونت النتائج بـــ (المتوسط ± SD) لعشرة جرذان حيث SD عبارة عن الانحراف المعياري.

تشير كل من العلامة الممثلة بـــ {*}،{# } الفرق المعنوي بالنسبة لمجموعة الشاهد و مجموعة الجرذان المصابة بحالة فرط الدرقية على التوالي ، مقدر بأقل أو يساوى 0.01($P \leq 0.01$) و ذلك باستعمال طريق واحد لتحليل التباين أنوفا (ANOVA)، متبعة باستخدام اختبار (توكاى –كرامر) للمقارنات المضاعفة .

7- تركيز ثلاثي الغليسريد المصلي :

rum tri glycerides

النتائج المتحصل عليها والخاصة بتاثير كل من مستخلصى المريمية Salvia officinalis والخياطة Phlomis samia و حالة فرط الدرقية التجريبى على تركيز ثلاثي الغليسيريد المصلي لها تبيان في الشكل رقم (48) كالتالي :

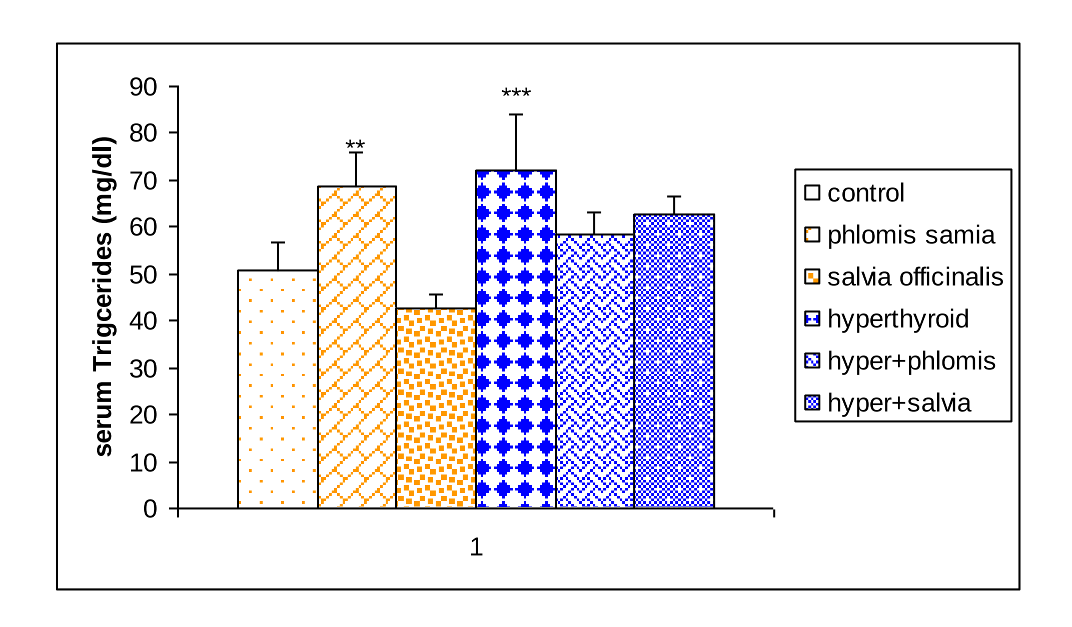
بينت النتائج المتحصل عليها ارتفاع معنوي من الدرجة الثانية ($p \leq 0.01$) في تركيز الغليسيريد الثلاثي بنسبة ت 135.41 % لدى مجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص Phlomis samia وكذا ارتفاع معنوي من الدرجة الثالثة ($p \leq 0.001$) بأكبر فرق معنوي ممكن اي بنسبة 142.12 % لمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي مقارنة مع مجموعة الجرذان الشاهدة .

وكما سجلنا انخفاض غير معنوي لتركيز الفليسيريد الثلاثي بنسبة 83.89 % لدى مجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص المريمية Salvia officinalis مقارنة مع المجموعة الشاهدة .

وكذلك سجلنا ارتفاع غير معنوي لكل من مجموعتي الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبية والمعاملة بمستخلصي Phlomis samia و Salvia officinalis بالنسبة 115.67 % و123.37% على التوالي مقارنة مع المجموعة الشاهدة وبالنسبة 81.38 % و 86.8 % لكل من Phlomis samia و Salvia officinalis المصابة بفرط الدرقية التجريبي على التوالي مقارنة مع مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي على التوالي مقارنة مع مجوعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي الشاهدة .

شكل رقم (49) : تأثير كل من مستخلصي المريمية Salvia officinalis والخياطة Phlomis samia و حالة فرط الدرقية التجريبي على تركيز ثلاثي الغليسيريد .

Effect of both Salvia officinalis & Phlomis samia extract on rat serum Tri Glycerides



دونت النتائج بـــ (المتوسط ± SD) لعشرة جرذان حيث SD عبارة عن الانحراف المعياري.

تشير كل من العلامة الممثلة بـــ {*}،{ # } الفرق المعنوي بالنسبة لمجموعة الشاهد و مجموعة الجرذان المصابة بحالة فرط الدرقية على التوالي ، مقدر بأقل أو يساوى 0.01($P \leq 0.01$) و ذلك باستعمال طريق واحد لتحليل التباين أنوفا (ANOVA)، متبعة باستخدام اختبار (توكاى –كرامر) للمقارنات المضاعفة .

VI تأثير كل من مستخلصي النبتتين الطبيتين الجزائيتين المريمية salvia oifficinalis والخياطة phlonis samia على حالة مضادات التأكسد في كل من الكبد والكلية والقلب

Effect of salvia officinalis and phlonis samia on liver .kedny and heart, antioxydant status .

Hepatic antioxidant status : 1–حالة مضادات التأكسد الكبدية

القيم الخاصة بمؤشرات جهاز الدفاع المضاد للتأكسد الكبدي مدونة ومبينة الأشكال رقم (50) فتشير النتائج المتحصل عليها إلى وجود زيادة بأقل فرق معنوي ممكن ($p \leq 0.05$) في نشاط إنزيم الكتلاز(CAT) الكبدي لمجموعتي الجرذان المعاملة بمستخلص الخياطة Phlomis samia ومجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي ترافقها زيادة في قيمة فوق الأكسدة للمجموعة المصابة بفرط الدرقية التجريبي وذلك بأكبر قيمة للفرق المعنوي ($p \leq 0.001$).

كما أظهرت النتائج زيادة معنوية من الدرجة الثالثة بأكبر فرق معنوي ($p \leq 0.001$) في كل من نشاط إنزيم CAT و انخفاض معنوي قيمة فوق الأكسدة الليبيدية لمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبية والمعاملة بمستخلص الخياطة Phlomis samia مقارنة مع مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبية الشاهدة (غير المعاملة).

كذلك سجلنا زيادة معنوية بأقل فرق($p \leq 0.05$) في نشاط إنزيم الكتلاز الكبدي لمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبية والمعاملة بمستخلص المريمية Salvia officinalis تصاحبها انخفاض معنوي بأكبر فرق ممكن ($p \leq 0.001$) في قيمة فوق الأكسدة الليبيدية لنفس المجموعة مقارنة مع مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي غير المعاملة (الشاهدة)

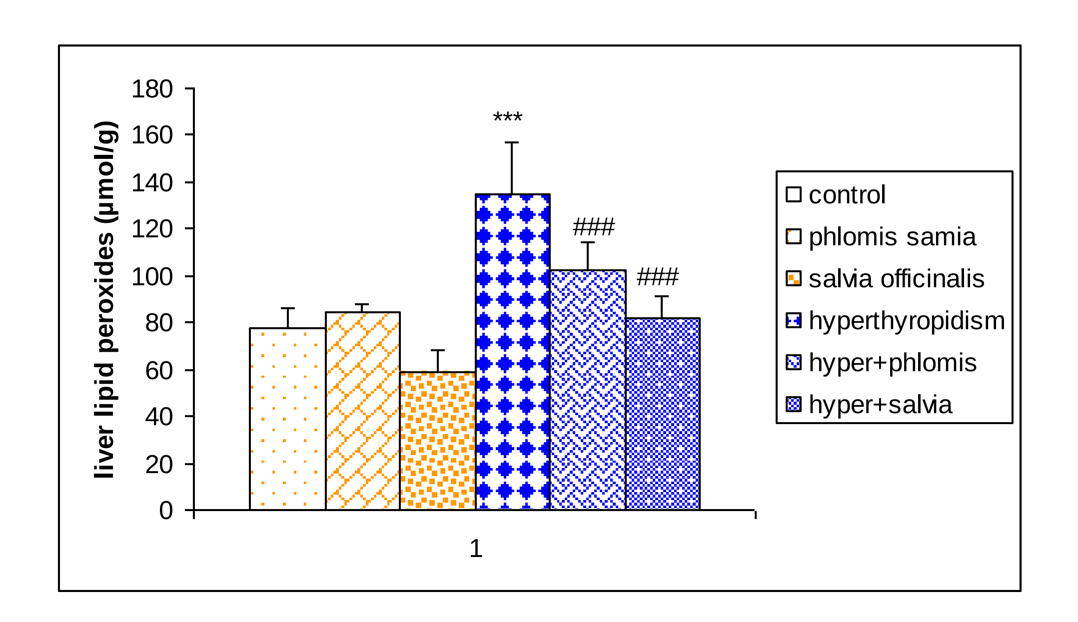
فيما لم نسجل أي تغيرات معنوية في نشاط إنزيم الكتلاز لمجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص Phlomis samia (الخياطة) مقارنة مع مجموعة الجرذان الشاهدة .

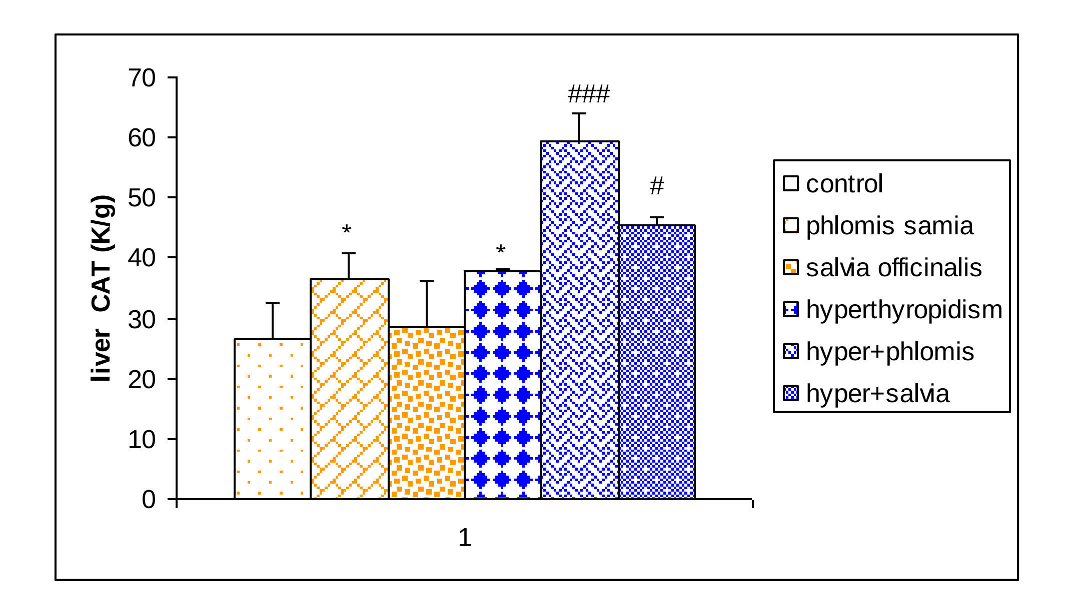
الشكل رقم (50) : تأثير كل من مستخلصي النبتتين الطبيتين الجزائيتين المريمية Salvia officinalis والخياطة Phlomis samia على حالة مضادات التأكسد في من الكبد.

Effect of salvia officinalis and phlonis samia on liver antioxydant status .

دونت النتائج بــ (المتوسط ± SD) لعشرة جرذان حيث SD عبارة عن الانحراف المعياري.

تشير كل من العلامة الممثلة بــ {*}،{ #} الفرق المعنوى بالنسبة لمجموعة الشاهد و مجموعة الجرذان المصابة بحالة فرط الدرقية على التوالى ، مقدر باقل او يساوى 0.01($P \leq 0.01$) و ذلك باستعمال طريق واحد لتحليل التباين انوفا (ANOVA)، متبعة باستخدام اختبار (توكاى –كرامر) للمقارنات المضاعفة .





2–حالة مضادات التأكسد الكلوية : kidney antioxidants status

القيم الخاصة بمؤشرات جهاز الدفاع المضاد للتأكسد الكلوي مدونة و مبينة في الأشكال (51) :

تشير النتائج المتحصل عليها إلى زيادة معنوية بأكبر قيمة ممكنة ($p \leq 0.001$) وزيادة بأقل قيمة ممكنة ($p \leq 0.05$) لكل من نشاط إنزيم الكتلاز الكلوي وقيمة فوق الأكسدة الليبيدية على التوالي لمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي مقارنة مع مجموعة الجرذان الشاهدة كذلك زيادة بأقل قيمة ممكنة في نشاط إنزيم الكتلاز وانخفاض قيمة فوق الأكسدة الليبيدية لمجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص المريمية Salvia officinalis مقارنة مع مجموعة الجرذان الشاهدة .

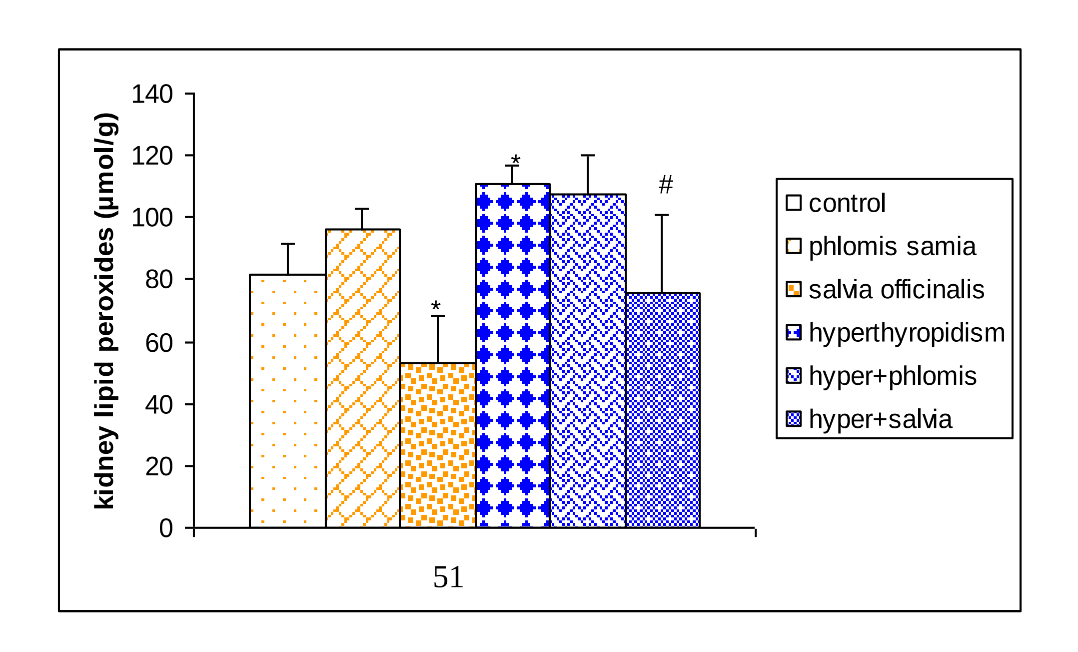
فيما سجلت النتائج زيادة معنوية من الدرجة الثانية($p \leq 0.01$) في قيمة نشاط إنزيم الكتلاز يصاحبها انخفاض في قيمة فوق الأكسدة الليبيدية بأقل فرق معنوي ممكن ($p \leq 0.05$) لمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي والمعاملة بمستخلص المريمية Salvia officinalis مع عدم تسجيل أي فرق معنوي في قيمتي نشاط انزيم الكتلاز وفوق الأكسدة الليبيدية لمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية بالتجريبي والمعاملة بمستخلص Phlomis samia الخياطة

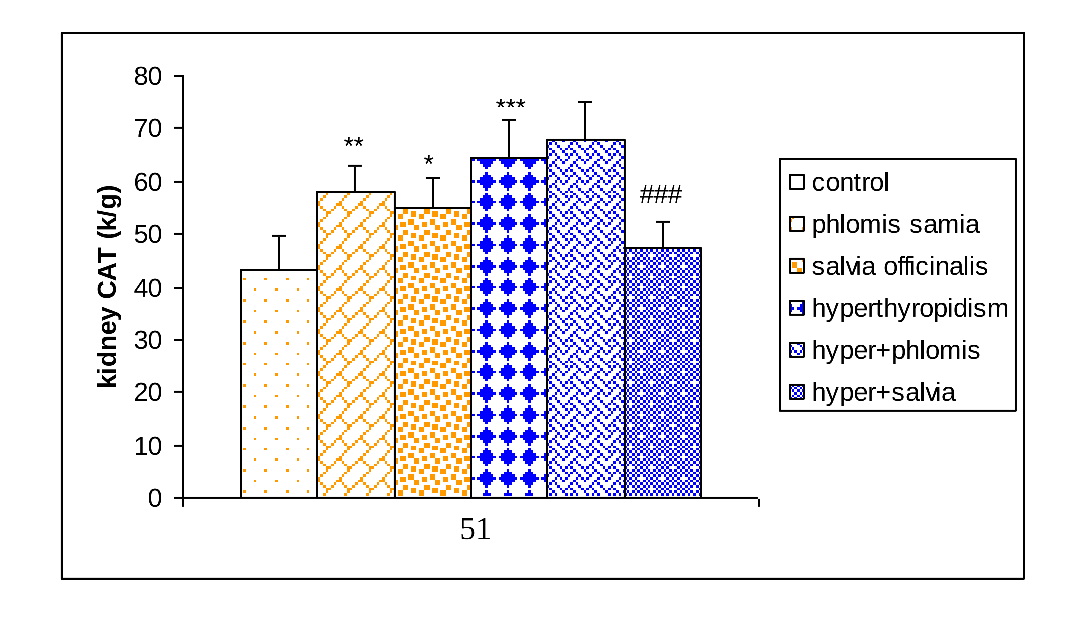
الشكل رقم (51) : تأثير كل من مستخلصي النبتتين الطبيتين الجزائيتين المريمية Salvia officinalis والخياطة Phlomis samia على حالة مضادات التأكسد في الكلية .

Effect of salvia officinalis and phlonis samia on kedny antioxydant status .

دونت النتائج بـــ (المتوسط ± SD) لعشرة جرذان حيث SD عبارة عن الانحراف المعياري.

تشير كل من العلامة الممثلة بـــ {*}،{ #} الفرق المعنوى بالنسبة لمجموعة الشاهد و مجموعة الجرذان المصابة بحالة فرط الدرقية على التوالى ، مقدر باقل او يساوى 0.01($P \leq 0.01$) و ذلك باستعمال طريق واحد لتحليل التباين انوفا (ANOVA)، متبعة باستخدام اختبار (توكاى –كرامر) للمقارنات المضاعفة .





3- حالة مضادات التأكسد في القلب : heart antioxidants status

القيم الخاصة بحالة مؤشرات المضادة لتأكسد القلب موضحة في الأشكال رقم (52)

حيث أظهرت النائح التجريبية ارتفاع معنوي ($p \leq 0.01$) في نشاط إنزيم الكتلاز في القلب يصاحبه انخفاض في قيمة فوق الأكسدة الليبيدية لمجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص نبتة الخياطة Phlomis samia كما أظهرت النتائج انخفاض في قيمة فوق الأكسدة الليبيدية لدى مجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص المريمية Salvia officinalis مع عدم تسجيل اي تغير معنوي في نشاط إنزيم الكتلاز لدى هذه المجموعة .

على العكس من ذلك أظهرت النتائج ارتفاع في قيمة فوق الأكسدة الليبيدية لمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبية بأكبر فرق معنوي ($p \leq 0.001$) فيما لم تبدي هذه المجموعة أي تغير معنوي في نشاط إنزيم الكتلاز .

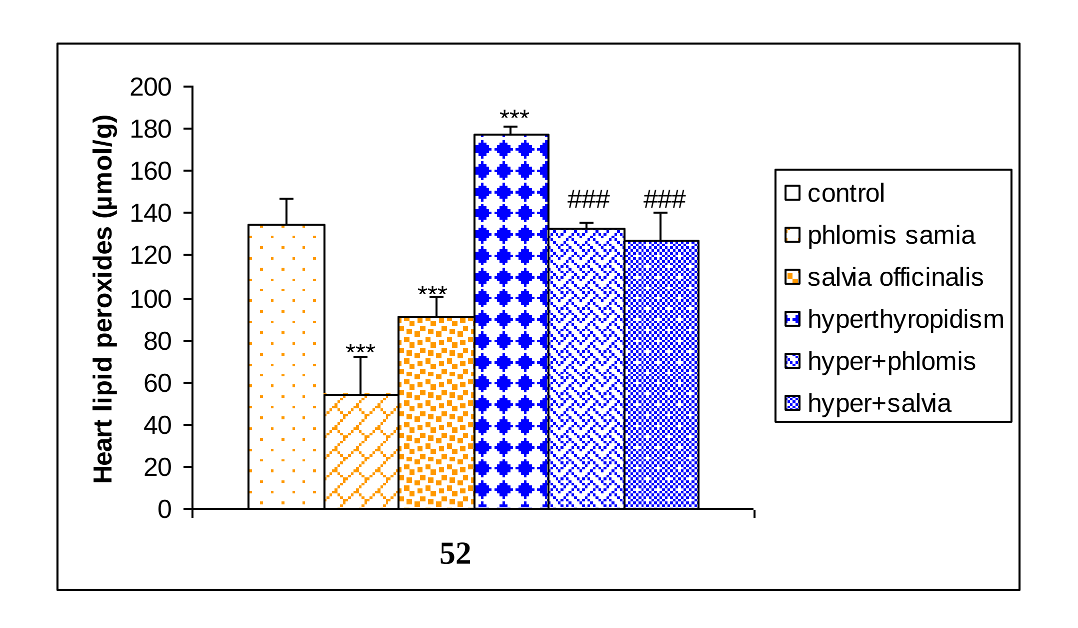
أما بالنسبة لمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبية والمعاملة بكل من مستخلصي Phlomis samia و Salvia officinalis أبدت انخفاض معنوي من الدرجة الثالثة بأكبر فرق معنوي ($p \leq 0.001$) في قيمة فوق الأكسدة الليبيدية عن المسجل لدى مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبية الشاهدة ، فيما لم تسجل ارتفاع في نشاط إنزيم الكتلاز لدى مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبية والمعاملة بمستخلص المريمية Salvia officinalis بأقل فرق معنوي مسجل ($p \leq 0.05$) فيما لم تبدي لمجموعة المعاملة بمستخلص Phlomis samia والمصابة بفرط الدرقية التجريبية أي تغير معنوي مقارنة مع مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي الشاهدة .

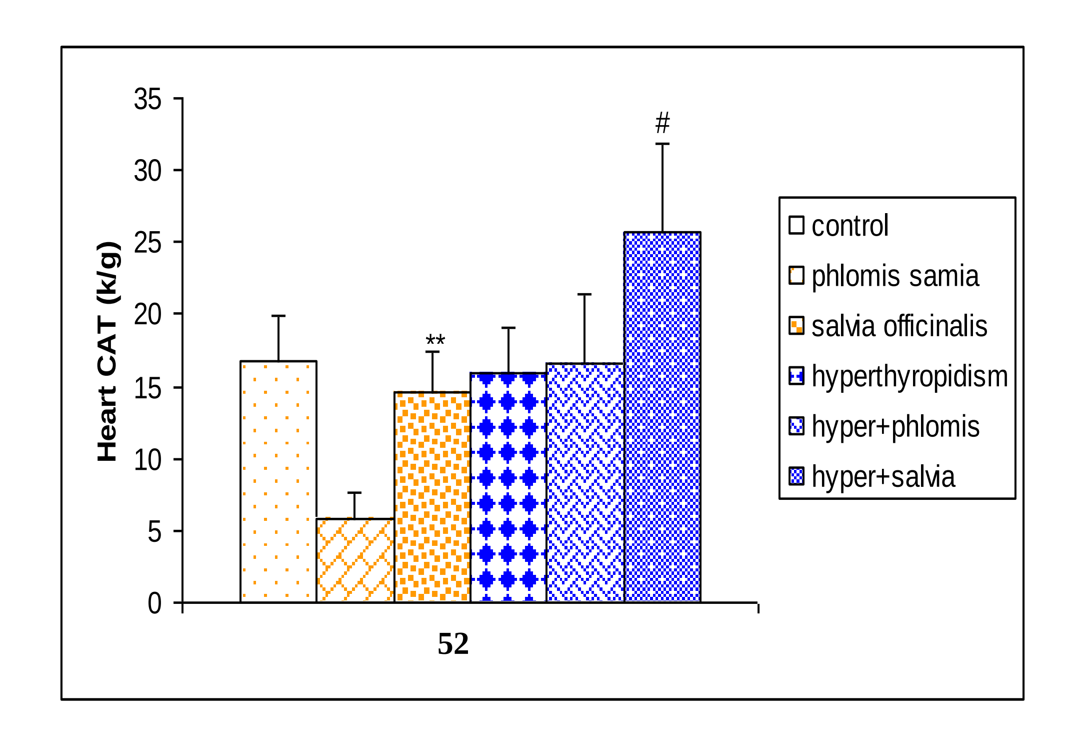
الشكل رقم (52): تأثير كل من مستخلصي النبتتين الطبيتين الجزائيتين المريمية Salvia officinalis والخياطة Phlomis samia على حالة مضادات التأكسد في القلب.

Effect of salvia officinalis and phlonis samia on heart antioxydant status .

دونت النتائج بـــ (المتوسط ± SD) لعشرة جرذان حيث SD عبارة عن الانحراف المعياري.

تشير كل من العلامة الممثلة بـــ {*}،{ #} الفرق المعنوى بالنسبة لمجموعة الشاهد و مجموعة الجرذان المصابة بحالة فرط الدرقية على التوالى ، مقدر باقل او يساوى 0.01($P \leq 0.01$) و ذلك باستعمال طريق واحد لتحليل التباين انوفا (ANOVA)، متبعة باستخدام اختبار (توكاى –كرامر) للمقارنات المضاعفة .


Heart lipid peroxides (µmol/g)
200
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
***
***
***
###
###
52
control
phlomis samia
salvia officinalis
hyperthyropidism
hyper+phlomis
hyper+salvia


Heart CAT (k/g)
35
30
25
20
15
10
5
0
**
#
52
control
phlomis samia
salvia officinalis
hyperthyropidism
hyper+phlomis
hyper+salvia

2- تقدير كمية المركبات غير البروتينية الحاوية على مجموعة sulfahydryl (NPSH)

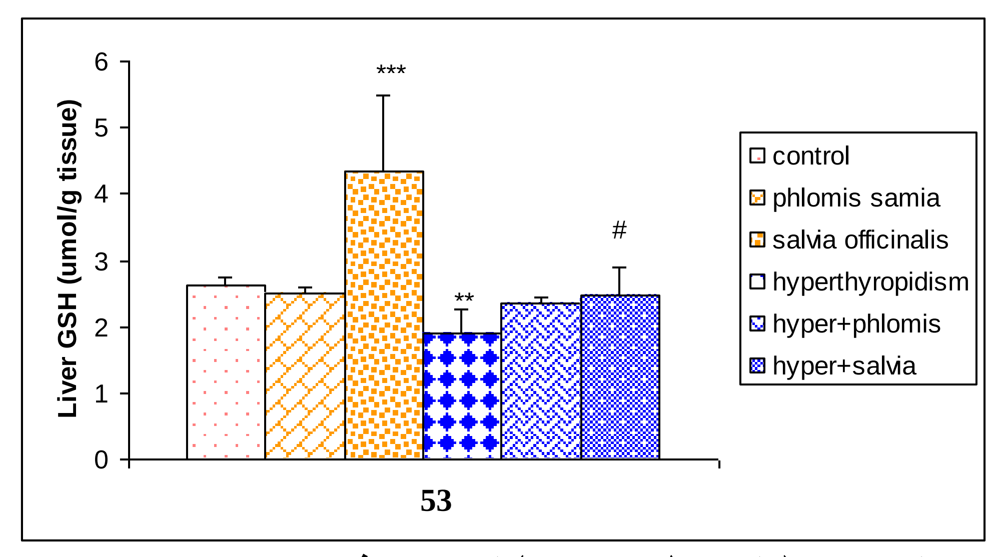
2-1 كمية المركبات غير البروتينية الحاوية على مجموعة sulfahydryl (NPSH) الكبدية

أظهرت النتائج الخاصة بتقدير كمية المركبات الكبدية الموضحة في الشكل رقم (53)

ارتفاع في كمية GSH عند مجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص Salvia officinalis بجرعة 200 ملغ/كلغ بأكبر فرق معنوي $0.001 \geq P$ مقارنة مع مجموعة الجرذان الشاهدة ، كما سجلنا انخفاض في قيمة الــ GSH الكبدي بفرق معنوي من الدرجة الثانية بالنسبة لمجموعة الجرذان المصابة بفرط نشاط الغدة الدرقية ، مع تسجيل ارتفاع في GSH لمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية و المعاملة بمستخلص Salvia officinalis.

مع عدم تسجيل اى تغيير في مستويات الــ GSH للمجاميع المعاملة بمستخلص Phlomis samia

شكل رقم (53) : كمية المركبات غير البروتينية الحاوية على مجموعة sulfahydryl (NPSH) الكبدية



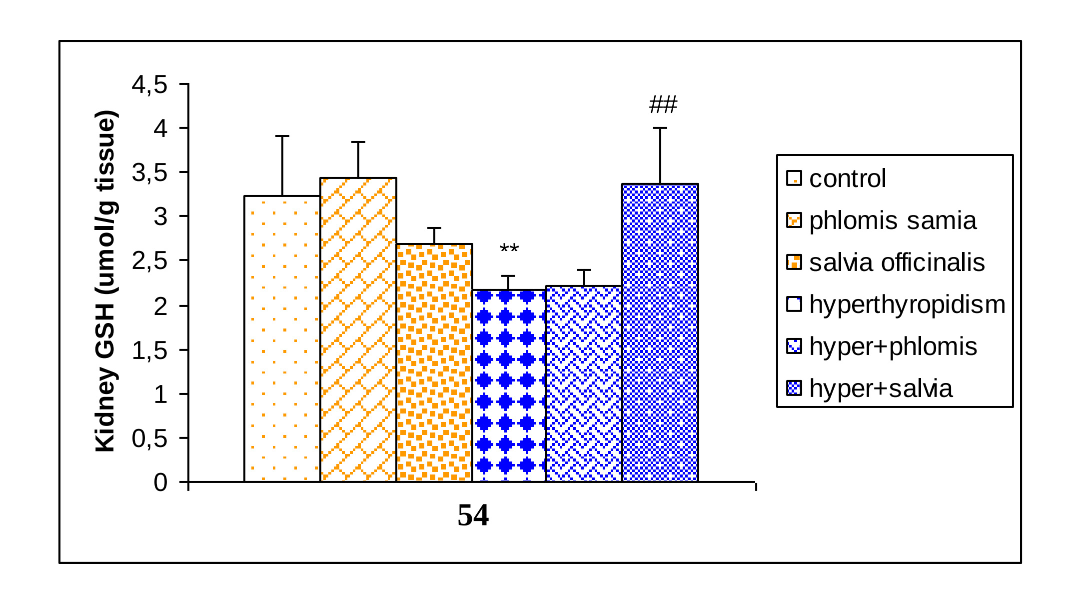
دونت النتائج بــ (المتوسط ± SD) لعشرة جرذان حيث SD عبارة عن الانحراف المعياري.

تشير كل من العلامة الممثلة بــ {*}،{ #} الفرق المعنوي بالنسبة لمجموعة الشاهد و مجموعة الجرذان المصابة بحالة فرط الدرقية على التوالي ، مقدر بأقل أو يساوى $(P \leq 0.01)0.01$ و ذلك باستعمال طريق واحد لتحليل التباين أنوفا (ANOVA)، متبعة باستخدام اختبار (توكاى –كرامر) للمقارنات المضاعفة .

2-2 كمية المركبات غير البروتينية الحاوية على مجموعة sulfahydryl (NPSH) في الكلية

أظهرت النتائج فيما يخص تقدير كمية الــ GSH في الكلية و الموضحة في الشكل (54) حيث لاحظنا انخفاض معنوي من الدرجة الثانية في كمية الــ GSH الكليوى عند مجموعة الجرذان المعاملة بمادة الــ L-thyroxine ، والتي تعود إلى الارتفاع عند معاملة الجرذان بمستخلص Salvia officinalis ، مع عدم تسجيل اى تغير معنوي في قيمة GSH لمجاميع الجرذان المتبقية .

شكل رقم (54) : كمية المركبات غير البروتينية الحاوية على مجموعة sulfahydryl (NPSH) في الكلية



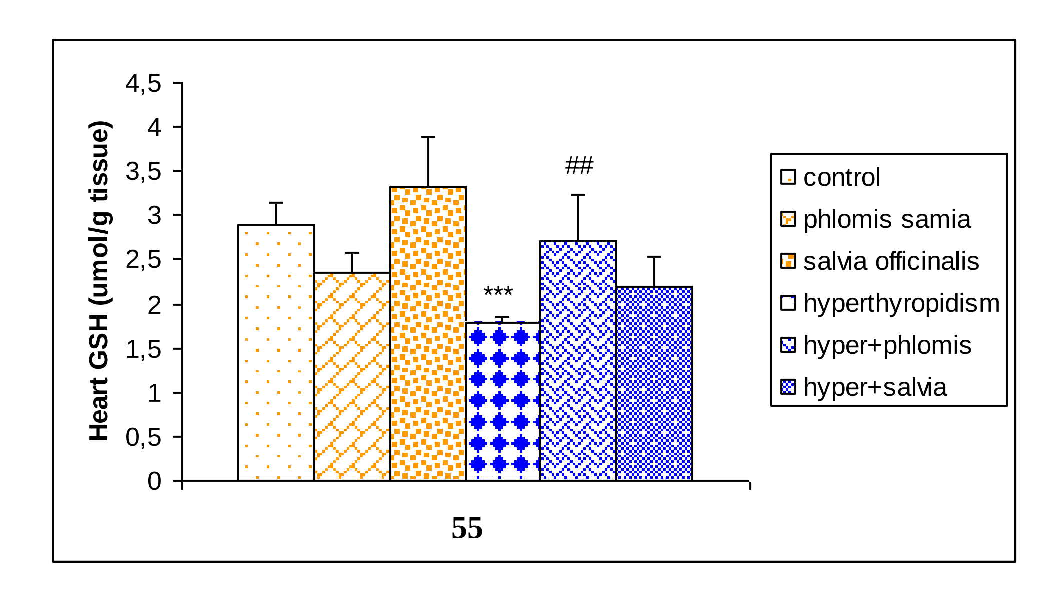
دونت النتائج بــ (المتوسط ± SD) لعشرة جرذان حيث SD عبارة عن الانحراف المعياري.

تشير كل من العلامة الممثلة بــ {*}،{ #} الفرق المعنوي بالنسبة لمجموعة الشاهد و مجموعة الجرذان المصابة بحالة فرط الدرقية على التوالي ، مقدر بأقل أو يساوى 0.01($P \leq 0.01$) و ذلك باستعمال طريق واحد لتحليل التباين انوفا (ANOVA)، متبعة باستخدام اختبار (توكاى -كرامر) للمقارنات المضاعفة .

3-2 كمية المركبات غير البروتينية الحاوية على مجموعة sulfahydryl (NPSH) في القلب

أظهرت النتائج المتحصل عليها فيما يخص تقدير كمية الـــ GSH في نسيج القلب انخفاض معنوي بأكبر قيمة ممكنة لـــ GSH لدى مجموعة الجرذان التي تعانى من فرط الدرقية التجريبي ، كما أوضحت النتائج ارتفاع معنوي من الدرجة الثانية في كمية GSH لدى مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية و المعالجة بمستخلص Phlomis samia ، مع ملاحظة ارتفاع غير معنوي في كميته لدى مجاميع الجرذان التي تعانى فرط نشاط الغدة الدرقية و المعاملة بمستخلص Salvia officinalis ومجموعة الجرذان المعاملة بهذا المستخلص وحده (شكل 55) .

شكل رقم (55) : كمية المركبات غير البروتينية الحاوية على مجموعة sulfahydryl (NPSH) في القلب



دونت النتائج بـــ (المتوسط ± SD) لعشرة جرذان حيث SD عبارة عن الانحراف المعياري.

تشير كل من العلامة الممثلة بـــ {*}،{ #} الفرق المعنوي بالنسبة لمجموعة الشاهد و مجموعة الجرذان المصابة بحالة فرط الدرقية على التوالي ، مقدر بأقل أو يساوى 0.01($P \leq 0.01$) و ذلك باستعمال طريق واحد لتحليل التباين أنوفا (ANOVA)، متبعة باستخدام اختبار (توكاى –كرامر) للمقارنات المضاعفة .


المناقشة

المناقشة

ان التهديد الاكبر لتوازن و سلامة الكائن الهوائى ، هى الانواع الكميائية التى تحمل واحد او عدة الكترونات مفردة ، تسمى بالجذور الحرة يمكنها تحريرها فى الوسط الداخل خلوى و ذلك كنواتج لعمليات الهدم الطبيعية الضرورية للخلية ، تستعمل الكائنات الهوائية الأكسيجين O_2لأكسدة مواد التفاعل الغنية بالكربون و الهيدروجين من أجل إنتاج الطاقة الضرورية للحياة ، فعندما تتأكسد الجزيئات العضوية يرجع O_2 لتكوين الماء عن طريق توزيع 4 الكترونات منقولة عبر السلسلة التنفسية ، غير أن الأكسجين يمكن أن تحدث له عملية إرجاع و بذلك يكون جذر الاكسجين و انواع نشطة اخرى (ROS) مثل Anion superoxide radical ($O2^{\cdot}$)، Hydrogene peroxide (H_2O_2) و Hydroxyl radical ($^{\cdot}OH$)و يمكن لهذه الجذور الحرة مهاجمة الأحماض الدهنية غير المشبعة في الغشاء الحيوي مسببة سلسلة تفاعلات فوق الأكسدة التي تفقد الغشاء الحيوي وظائفه وخصائصه ، كذلك يمكن للـــ ROS مهاجمة الأحماض النووية فتسبب كسور وتغير فى مهية القواعد البيورينية و البيريميدنية و غيرها من الأضرار البيولوجية (20) لذلك فالكائنات الهوائية مجهزة بأنظمة انزيمية مضادة للتاكسد مثل Superoxide dismutase (SOD) وجزيئات دفاع غير إنزيمية مثل Ascorbate، Vit E و فلافونويدات (15) لتعديل نواتج الأكسدة الجذرية ، فعند زيادة إنتاج الجذور الحرة الاكسيجينية يزداد نشاط الأنظمة المضادة للتأكسد (20) وهذه الظاهرة تكون مصاحبة للعديد من الظروف الامراضية ، فربطت بعض التعقيدات المصاحبة لأمراض فرط الدرقية ، بزيادة الإجهاد التاكسدى فى الأنسجة المستهدفة من قبل الهرمونات الدرقية و أن الضرر الاكبر الداخل خلوى للاجهاد التاكسدى الناتج عن فعل الهرمونات الدرقية ، المؤدية للتلف النسيجى ، يكون ممثلا بالميتوكندريا ، مركز الطاقة و محرك الموت الخلوى (20).

ربما الهرمونات الدرقية هى العامل الاكثر اهمية فى تنظيم مستوى الميتابوليزم القاعدى (21) (134) إذ وجد أن جريبات الغدة الدرقية لجنين الإنسان قادرة على تخزين اليود وتخليق الهرمونات الدرقية في الأسبوع 11 من الحمل (250) و التغير فى افراز كل من T4 وT3 هو الحدث الذى يسبب تعديلات فزيولوجية فى طرق التنفس المتوكندرية في الوسط الحيوي (129) من خلال تغيير العديد من نشاطات السلسلة التنفسية ينتج عنها الزيادة فى انتاج الجذور الحرة الاكسجينية (123) (122) و بعد تفحص الحقائق التجريبية المؤكدة بان مؤشر الإجهاد التاكسدى

يكون مرتفع في أنسجة الحيوان المصاب بفرط الدرقية التجريبي (20) وكذا تأثير حالة فرط نشاط الغدة الدرقية على زيادة أو نقصان نشاط الأنظمة الإنزيمية المضادة للتأكسد (23) و تدخل الجذور الحرة الاكسيجبنية في العديد من الآليات الامراضية خاصة أمراض المناعة الذاتية المصاحبة لمرضى فرط الدرقية (125) ولان الغدة الدرقية و افرازاتها تتاثر بالنظام الغذائى (الحمية) (113) مثلا مرض الدراق الغروانى المستوطن Endemic colloid goiter الناتج عن نقص اليود فى الغذاء (230) و احتواء بعض الأغذية على مواد مولدة للدراق موجودة بصورة كبيرة فى انواع من اللفت و الكرنب (229) ، كما بينت الابحاث دور Isoflavones المستخلص من Soybean الذى يدخل فى تكوين طعام الاطفال على شكل عصيدة وفى بعض الانواع من الحمية الغذائية المعتمدة على الخضروات فى تثبيط نشاط الغدة الدرقية (128) كذلك هناك معلومات ضئيلة متوفرة حول المواد الميتابوليزمية الثانوية للنباتات كالفلافونويدات المستهلكة و المتواجدة فى الفواكه و الخضروات و البهارات و عصائر الفواكه و زيت الزيتون ، اذ يفوق معدل اخذنا للفلافونويدات فى الغذاء يوميا 2 غ كمزيج مختلف من المركبات الفينولية التى تضم كل من Chalcones، Aurones، Flavans، Flavones و تكون فى العادة مرتبطة بسكريات او مميثلة كما اكدت العديد من الابحاث السابقة تاثير الفلافونويدات فى كل من عمليات تخليق ، افراز ونقل وميتابوليزم و عمل الهرمونات الدرقية (133).

عرفت الفلافونويدات بقدرتها على تثبيط انزيم Thyroid peroxidase (TPO) (13) (126) و التاثيرات المدرقة لبعض الاحماض الفينولية الطبيعية كـــ P-coumaric المنتشرة بشكل واسع فى نظامنا الغذائى (126) (231) ونظرا لزيادة استهلاك الاحماض الفينولية و الفلافونويدات كمضادات للتاكسد و كمواد واقية من الاصابات القلبية وسع من خطر الاصابة بالدراق (232) (233).

تستعمل العديد من النباتات للتداوى فى الطب الشعبى ، على شكل مشروب مغلى للجزء الهوائي ، لعلاج العديد من الامراض. كما وتستعمل النبتتين الطبيتين *Phlomis samia* و *Salvia officinalis* بنفس الطريقة لعلاج الالتهاب و الحمى و تخفيف الالم ...الخ (125) (124)

يكمن الهدف من هذه الدراسة في أولا دراسة المستخلصين النباتيين من خلال تقدير كمية المركبات عديدة الفينول و الفلافونويدات الموجودة فى المستخلص والتعرف على الخواص المضادة للتأكسد والمضادة للبكتيريا و الفطريات مخبريا ،ثم ثانيا دراسة النظام المضاد للتاكسد

فى كل من الكبد و القلب و الكلى للجرذان المصابة بحالة فرط الدرقية التجريبى و تغيرات هذا النظام تبعا للمعاملة بكل من مستخلصى النبتتين الطبيتين الجزائريتين P. samia و S. officinalis بجرعة 200 ملغ /كلغ /لمدة 3 اسابيع و كذلك تأثر وظيفة و هيستولوجية الغدة الدرقية و مقارنة مع مجموعة الشاهد .

نتيجة لتزايد الاهتمام بالنباتات الطبية فى القرن الاخير ، اصبحت المملكة النباتية هدفا للكثير من الابحاث العلمية بغية التفتيش عن ادوية و مركبات فعالة جديدة (225) ، خاصة وان النباتات الطبية معروفة بامتلاكها لخواص مضادة للتاكسد تلعب دورا كبيرا فى الوقاية من الكثير من الامراض يكون الاجهاد التاكسدى سببا لها كالسرطان و تصلب الشرايين و علامات الشيخوخة التى تصاحب مراحل تقدم السن (188) وتعرف نباتات العائلة الشفوية التى تضم 200 جنس و 3000 نوع بانتشارها فى العديد من انحاء العالم و بخواصها الطبية و بغناها بالمركبات عديدة الفينول (192) المتكونة كنواتج ميتابوليزمية لنباتات المملكة تم احصاء 8000 بنية ، تتدرج من بنية فينول بسيطة لتزداد تعقيدا وصولا الى التنينات (177)

توجد الفينولات بشكل واسع فى النباتات العائلة الشفوية *lamiaceae* التى تضم كل من *P. samia* و *S. officinalis* قيد الدراسة .

قمنا بتقدير عديدات الفينول لكل من المستخلصين *S. officinalis* و *P. samia* من خلال استخدام ازرق بروسى و مقارن النتائج بمنحنى عيارى لحمض الغاليك *gallic acid*. كما تم تقدير كمية الفلافونويدات فى عينات المستخلصات النباتية بطريقة $Alcl_3$ مع مقارنة النتائج بمنحنى عيارى للـــ quercitin و Rutine ابرزت النتائج ان كمية الفلافونويدات المكافئة للـــ Rutine اكبر من كميتها الموافقة للـــ quercitin فى كل من المستخلصين ذلك لان الفلافونويدات السكرية اكثر ذوبانية من الفلافونويدات غير السكرية.

هذا واستعملت كثيرا قدرة إزاحة جذر الـــ DPPH كخاصية من اجل تحديد النشاط المضادة للتأكسد للمستخلصات النباتية الطبيعية (212،202) إذ تتجلى هذه الخاصية في مقدرة المستخلص المدروس على منح ذرة هدروجين (201، 203) من مجاميع الهيدروكسيل الفينولية ذلك بغية تعديل الجذر الحر و إنتاج مركبات مستقرة لا تتسبب في بداية أو توسيع تفاعلات الأكسدة (204،203) وهذا ما يحدث لجذر الـــ DPPH الذى يستقر من خلال اخذ ذرة الهدروجين من مجموعة الهدروكسيل (205) وتحدد الخاصية الازاحية للمادة أو المستخلص

النباتي المختبر من خلال زوال اللون البنفسجى المميز لجذر الـــ DPPH
(2.2’diphenylpicrylhydrazyl) وتحوله الى لون اصفر نتيجة إرجاعه الى مركب مستقر diphenylpicrylhydrazine (214، 217) غير ان المركز النتروجينى للـــ DPPH مصنع ويستعمل فقط لدراسة خاصية الازاحة(214).

وقمنا فى هذه الدراسة بتقدير القيمة الازاحية لجذر الـــ DPPH لكل من المستخلصين *Salvia officinalis* و *Phlomis samia* و مقارنة النتائج مع القيمة الازاحية للـــ BHT القياسى.
فكانت لنبتة *Salvia officinalis* اكبر قيمة ازاحية باقل قيمة للـــ IC_{50} (0.017 ±0.001 ملغ/مل) تليها نبتة *Phlomis samia* بـــ (IC50 =0.033± 0.009 ملغ/مل) تقارب بذلك قيمتها للـــ BHT بـــ (0.032 ±0.066 ملغ/مل) .
وان هذه النتائج التى تحصلنا عليها بالنسبة للنبتة الجزائرية *S. officinalis* احسن من تلك المسجلة فى دراسة اجريت عام 1990 م (188) التى اثبتت الن نبتة *S. officinalis* تمتلك قدرة ازاحة عالية بقيمة 41 ug/ml متفوقة بذلك عن الكثير من الانواع التابعة لنفس الجنس كـــ *S. sclarea* (EC50 =45 ug /ml)، *S. triloba* (EC50 =50 ug /ml) و S. lavandulifolia (EC50 =80 ug /ml). وارجع تفسير ذلك إلى وجود حمض rosemary ، الذى تم تسويقه فى خلائط المواد الحافظة الغذائية ، كما يمكن ارجاع خواصها الازاحية الى احتوائها على abietane المميزة للتربينات ثنائية (carnosic acid و carnosol)(189) ومشتقات caffeic acid (rosmarinic acid) (190) و الفلافونويدات و بعض مكونات الزيت الطيار التى تبدى نشاط ازاحى معنوى (191) فالعديد من انواع جنس *Salvia* استخدمت من اجل استخلاص العديد من النواتج المتابوليزمية كحمض الروزمارينيك ، cryptotanshinone ، camphor ،ferruginol وsclareol (222،223) اذ يحتوى Rosmarinic acid على حلقتي فينول كلاهما يحمل مجموعة هيدروكسيل فى الموضع ortho-position و مجموعة كاربونيل و رابطة زوجية غير مشبعة ، بالاضافة الى حمض كربوكسيلى بين حلقتى الفينول ، وله العديد من الخصائص كتثبيط HIV-1 ، ضد الاورام antitumor ، حامية للكبد و مانعة لتجلط الدم و مضادة للالتهابات من خلال تثبيط حلقتى lipoxygenases و cyclooxygenases والتداخل مع معقد المتممة ، كما تحدثت بعض الابحاث عن مقدرة حمض الروزمارينيك على ازاحة الجذور الحرة وتعديلها اذ تظهر خواصه المضادة للتاكسد بثلاثة

اضعاف نشاطية trolox المشتق من α tocopherol (224،210) كما انه يثبط انزيم Xanhine Oxidase و يطرح حمض الروزمارينيك بسرعة من المجرى الدموى بعد حقنه الوعائي بعمر نصفى يقدر ($t^{1/2}$ =9min) وله سمية للفئران منخفضة بقيمة LD_{50} 561mg kg^{-1} بعد الحقن الوعائى (98).

كما اثبتت دراسة اجريت عام 2001 م ان مركب Samioside المستخلص من الاجزاء الهوائية لنبتة *Phlomis samia* له خاصية ازاحية عالية لجذر الـــ DPPH و خواص ضد مكروبية ضد البكتيريا غرام (+) و غرام (−)(200) كما ان 7 مركبات معزولة من نبتة *Phlomis caucasica* قادرة على ازاحة جذر الـــ DPPH من بينها 5 فلافونويدات هى rutin ، chrysoeriol 7-O-rutinoside، kaempferol 3-O-glucoside ، chrysoeriol 7-O-glucoside ، naringenin، acteoside و forsythoside B ،حيث ان للمركبين الاخيرين اكبر نشاط ازاحى بقيمة IC50 على التوالى 4.97 و 4.27 ug /ml (199).

وبما ان النشاط الازاحى لجذر الـــ DPPH يعتمد على عدد مجاميع الهيدروكسيل فى الاحماض الفينولية و استراتها (206،207،201) .ووفق النتائج التى تحصلنا عليها فيما يتعلق بتركيز عديدات الفينول و الفلافونويدات فى المستخلصات النباتية فان النشاط الازاحى للـــ DPPH يكون بالضرورة مرتفع .

هذا وتستعمل مضادات التاكسد المصنعة كـــمركب butylated hydroxyamidol (BHT) ،tert-butylhydroquinone (TBHQ) بشكل واسع في الصناعات الغذائية، إلا أن BHT و TBHQ يشتبه في مسؤوليتهم عن تهلكة الكبد liver damage وتطور السرطان لحيوانات التجارب (208،209)(211 ،210) إذ تقوم مضادات التأكسد هذه بكبح عمليات فوق الأكسدة الليبيدية في الغذاء ذلك للحفاظ على نوعيته (201).وبما ان المركبات الفينولية تقوم باقتناص للجذور الحرة الحرة $O_2^{\cdot}$ ،$OH^{\cdot}$، $^{1}O_2$ (195) وتثبط بذلك مراحل الاكسدة الليبيدية (197،95) لذا يجرى البحث حاليا عن مضادات للأكسدة طبيعية يكون نشاطها مشابه لنشاط الـــBHT و لها قدرة على تثبيط تفاعلات فوق الأكسدة الليبيدية للحفاظ على الأغذية من هنا استعمل اختبار **B-carotene/linoliec acid** لتحديد هذه الخواص .

تفقد جزيئة B-carotene لونها فى غياب مضادات التاكسد و ذلك راجع الى تزاوج اكسدة B-carrtene و حمض linoliec التى تحرر جذور حرة ، جذر linoleic الحر المتكون يأخذ ذرة

هدروجين من واحد من مجاميع diallylic methylene المكونة له ، ويهاجم بذلك جزيئة B-carotene غير المشبعة ، كنتيجة لذلك تتأكسد هذه الجزئية و تنقسم من الداخل و منه يفقد هذا النظام جزيئة الكروموفور (chromophor) المميزة للون البرتقالى الذى يقاس من خلال جهاز المطياف الضوئى ، ووجود مضادات التأكسد فى الوسط يمنع زوال لون من خلال تعديل جذر linoliec و جذور حرة أخرى متكونة (218 ،214) .

توجد هناك علاقة وثيقة بين النشاط المضاد للتاكسد و المركبات الفينولية الكلية للمستخلص اذ تعرف الفينولات بقدرتها الكبيرة على اقتناص الجذور الحرة من خلال مجاميع الهيدروكسيل (214) و عرفت النباتات التابعة لعائلة *Lamiaceae* بغناها بالمركبات عديدة الفينول ، المركبات الرئيسية المستخلصة من sage هي rosmarinic acid و carnosic acid و salvianolic acid و مشتقاته carnosol ، rosmanol ، epirosmanol ، rosmadial و methyl carnosate (224، 226) وترجع الخاصية المضادة للاكسدة القوية لمركب rosmanol ذلك لسهولة تحريره لذرة الهيدروجين التي تعدل الجذر الحر و توقف تفاعلات الأكسدة(227) (228).

كما و تمتلك الفلافونويدات ونواتجها الميتابوليزمية القدرة على اكسدة الانواع الاكسيجينية النشطة وينتج عن ذلك تشكل aroxyl radicals (ArO˙) الذائب فى الماء ويكون اقل نشاط من ROS ويستطيع بدوره اكسدة مضادات التاكسد القريبة منه (الذائبة فى الماء) كالـــ ascorbate كذلك αtocopherol الذى ان تاكسد يتم تجديده من قبل ascorbate و Glutathione (178).

تنتشر الفلافونويدات في نظامنا الغذائي بكثرة خاصة فى الخضر و الفواكه حيث تم تصنيف 4000 مركب ،وتكون اغلبيتها مرتبطة بسكريات (مجلكزة) من خلال ارتباط السكريات بمجاميع الهيدروجين الفينولية ،بينما يتحرر الفلافونويد Aglycone نتيجة فعل microphlora (176) و الفلافونويدات السكرية اقل نشاطا و تكون اكثر ذوبانية فى الماء مما يسمح بتخزينها فى الفجوات (221) .لها دور فى الوقاية من السرطان و الامراض القلبية و تحمى الاوعية (181) ، اذ تثبط الفلافونويدات اكسدة LDL (low lipoprotein) نتيجة عدم انتظام اخذها من قبل الخلايا البلعمية لبطانية الخلايا الطلائية للاوعية الدموية ، وتقوم الفلافونويدات بحمايتها من الاكسدة من خلال الارتباط بها برابطة ايثر (220) اظهرت دراسات مخبرية ان الفلافونويدات

تثبط نقل المعادن و تثبط ايون النحاس المؤكسد للـــ LDL، اى تلتقط المعادن الحرة المحيطة به وبذلك تحمى الاوعية الدموية من التصلب atheroxlerose (176) .

تعتمد الخواص المضادة للتاكسد للفلافونويدات على عدد مجاميع الهيدروكسيل فى بنية الفلافونويد خاصة على الحلقة B التى تعدل جذر peroxyl و peroxynitrite فيتشكل جذر فلافونويد مستقر نوعا ما ، وكذا وجود مجموعة catechol فى الحلقة B يزيد من قدرة اقتناص peroxynitrite كماان وجود مجموعة OH حرة فى الموقع 3 و مجموعة 3',4' catechol تكون 10مرات اكثر نشاطا فى تعديل الجذور الحرة .كما ان مجموعة O-methylation و الرابطة الزوجية بين الكاربون 2و 3 و مجموعة الكربونيل فى الموقع 4 بالاضافة الى انه يستحسن ان لايكون الفلافونويد مرتبط بالسكريات لانها تنقص من خواصه المضادة للاكسدة كما ان درجة البلمرة تلعب دور مهم لانه كلما زادت درجة البلمرة قلت خواص الفلافونويد المضادة للتاكسد (187)(221) .

بما ان نبتة *S. officinalis* تحتوى على كل من مشتقات carnosol و الفلافونويدات، rosmarinic acid ، carnosic acid و carnosol متبوعة caffeic acid ، genkwanin ، rosmadial ، rosmanol (196) غير ان الكثير من الباحثين اوضحوا ان من اقوى هذه المركبات حمض carnosic و carnosol وهى مركبات غير مستقرة و تتاثر بالحرارة و الضوء و الاكسجين والمذيبات المستخدمة فى عملية الاستخلاص (95،193،194)

اما النتائج التى تحصلنا عليها اوضحت ان نبتة P.samia لها نشاط عالى فى تثبيط الاكسدة الليبيدية لحمض linoleic و ذلك بنسبة % 97.05 التى تقارب نسبة تثبيطBHT(% 99.97**)** تليها نبتة S.officinalis(% 85.69) وهذه النتاج توافق دراسات سابقة لنبتة S.officinalis حيث ابدى االمستخلص الميثانولى للبراعم نشاط تثبيطى متوسط بـــ 53-56 % ويقارب فى ذلك النشاط التثبيطى للمستخلص الميثانولى للجذور بنسبة48-56 % .

هذا واثبتت دراسة اجريت على نبتتين صينيتين Phlomis megalantha Diels و Phlomis umbrosa Turcz من خلال دراسة القدرة الازاحية لكل من مستخلصيهما الاسيتونى و الميثانولى و قدرتهما العالية على ازاحة الجذر الحر و تثبيط اكسدة حمض linoleic و فسر ذلك بوجود

المركبين الفينوليين rosmarinic acid و protocatechic المسؤولين عن النشاط المضاد للتاكسد للنباتات قيد الدراسة (198)

وهذا ما تؤكده النتائج التي تحصلنا عليها لتقدير كمية الفلافونويدات وأن كميتها المكافئة للـــ quercitin او الـــ Rutine لنبتة P.samia اكبر من كميتها لنبتة S.officinalis ، على عكس كمية المركبات عديدة الفينول مما يعطيها قدرة اكبر على تثبيط الاكسد الليبيدية.

يخسر سكان العالم سنويا العديد من المحاصيل ذات الأهمية الاقتصادية الكبيرة نتيجة لفعل الحشرات و الأمراض النباتية التي يكون السبب فيها التعرض لتلوث فطري و بكتيري ، لهذا تستعمل العديد من المنتجات الكيماوية لمراقبة الامراض النباتية ، إلا أنها تترك بقايا سامة في المنتج المعالج ، واستعمال المبيدات يسبب التلوث البيئي بالإضافة إلى بطئ تحللها البيولوجي في المحيط ، وتزايد خطر مقاومة الكائنات المجهرية لهذه المبيدات لهذا يجرى البحث حاليا عن بديلات لهذه المبيدات كالمستخلصات النباتية و الزيوت الأساسية و مركبات الايض الثانوي (97) .

وكما أوضحت النتائج السابقة المتحصل عليها فيما يخص دراسة تأثير المستخلصين الميثانوليين S.officinalis **و** P.samia و المادة النباتية الجافة على القضاء على أنواع من البكتيريا و الفطريات .

إن مستخلصي S.officinalis **و** P.samia لم تبد اى تأثير على البكتريا من نوع **Pseudomonas sp gram (-)** و **Klebsiella sp (-)** و **Condida** و **فطر Aspergillus sp** .

أما المستخلص الميثانولى وبودرة المادة النباتية لنبتة S.officinalis أبدت نشاط ضد بكتيري بمساحة تثبيط 7 مليمتو ضد بكتيريا من نوع غرام (+)**Staphylococcus sp gram** ، وان تأثير النبتتين الضئيل على البكتيريا غرام (-) مثل **Esherichia coli (-)** راجع إلى وجود سلسلة من عديدات السكريات تبدى مجاميع هيدروفيلية محبة للماء تشكل حاجز تجاه عبور المركبات الكاره للماء كما توجد بهذه المحفظة الخلوية طبقة فوسفوليبيدية و ثقوب على عكس بكتيريا غرام (+) التى تحتوى على mucopolysaccharides و بروتينات و فوسفوليبيدات بكمية اقل ، لذا فان اغلب المضادات الحيوية و العوامل ضد المكروبية تنفذ عبر المحفظة الخلوية المغلفة للغشاء السيتوبلازمى ، تكون لها نشاط مرتفع على بكتيريا غرام (+) و ذلك من خلال التداخل مع peptidoglycanes ، mucopolysaccharides (147) ونظرا لمكونات المستخلص الميثانولى التي

سبق التطرق إليها فان نشاطها في القضاء على البكتيريا من نوع **Staphylococcus sp** متوقع ومنطقي .

هذه النتائج تتوافق مع النتائج المتحصل عليها عند استعمال الزيت النباتي لـــ salvia hydrangea ، له تأثير قوى في قتل بكتيريا clavibacter sp ، pseudomonas sp ، staphylococcus sp ، klebsiella، salmonella و ذلك لوجود تربينات أحادية بتركيبة الزيت الطيار خاصة camphor، 1,8 cineole (79) و لأن نبتة salvia تحتوى في تركيبتها على هذين المركبين كان لها هذا التأثير.

أما بالنسبة لمستخلص P.samia وبودرة المادة الجافة الذي لم يكن له تأثير قوى ربما لان مكوناته الكيميائي لم تستطع عبور المحفظة البكتيرية أو أن تركيزها غير كاف للقضاء على هذه الأنواع البكتيرية .

اما فيما يخص المواد الخاصة بالنظام المضاد للتاكسد فى كل من الكبد و القلب و الكلى للجرذان المصابة بحالة فرط الدرقية التجريبى و تغيرات هذا النظام تبعا للمعاملة بكل من مستخلصى النبتتين الطبيتين الجزائريتين Phlomis samia و Salvia officinalis بجرعة 200 ملغ /كلغ /لمدة 3 اسابيع و كذلك تاثر الغدة الدرقية و افرازاتها مقارنة مع مجموعة الشاهد .

وجدنا ولاحظنا في الدراسة الحالية و من خلال النتائج المتحصل عليها انخفاض معنوى فى وزن جسم مجموعة الجرذان المعاملة بـــ L-thyroxine (0.3 mg/kg body weight)، لمدة 3 أسابيع و هذا يؤكد حدوث إصابة بحالة فرط الدرقية التجريبي المؤكدة من قبل تجارب سابقة (119) اذ أن حقن L thyroxine يزيد من ايدنة thyroglobuline و يزيد من كمية T4 وT3 لكن لا يؤثر على زيادة كمية ثيروجلوبين الغدة (250).

كما بينت النتائج لكل من المجموعتين المعاملة بـــ L–thyroxine و الآخذة لمستخلصي Phlomis samia و Salvia officinalis على التوالي تسجيل عدم حدوث انخفاض معنوي في الوزن اى ان كلا المستخلصين خفض من عامل نقصان الوزن المصاحب لكل حالات فرط الدرقية التجريبى. فمعاملة الجرذان لمدة 14 يوم بـــ T3 يؤدى الى انخفاض فى وزن الجسم المكتسب body weight gaine بـــ 2الى 3 مرات مقارنة مع مجموعة الشاهد (52،119،120،127،248).

اديبونكتين(Adiponectine) هو هرمون متحول من الخلايا الدهنية Adipocyte direved يماثل في عمله الهرمونات الدرقية و له خاصية إنقاص الوزن من خلال استحداث الطاقة و أكسدة الليبيدات و تحفيز هدم االاحماض الدهنية و خفض استحداث السكر من مصادر غير السكرية glyconeogenesis ، وقد وجد ان تركيز الادينوبكتين يزداد في مصل الحيوانات المصابة بفرط الدرقية التجريبي (134) كما ان دراسات تشير إلى دور هرمون T4 في تحفيز إنتاج الاديبونكتين فى الأنسجة الدهنية البنية في أوساط الزرع الخلوي Browne adipocyte culture (20)(134) اى ان هرمونات الغدة الدرقية تتعاون مع هرمون الادبونكتين لإنقاص الوزن .

كما سجلنا زيادة معنوية فى الوزن النسبى لكل من القلب و الكبد و الكلى وهذا متناسب مع النتائج المتحصل عليها فى (33) (17) (120) إذ لوحظ في دراسات سابقة لحالة فرط الدرقية انخفاض فى معدل التصفية لليوريا و الانسولين و diodirat هذا وتوضح النتائج تدنى فى نشاط النفرونات الترشيحى مع قدرة طرح عالية للانيبيبات ،كما وجد سنة 1916م ان للــ desoxycorticosterone، L-thyroxine تأثير على وزن الكلية لدى حيوانات التجارب ، حيث تمت ملاحظة زيادة وزن الكلية بـــ 30% للذكر و 50% عند انثى الجرذان المتغذية على الــ L-thyroxine مع عدم تسجيل زيادة معنوية فى الكبد و الطحال ،كما اظهرت الابحاث ان اعطاء حيوانات التجارب لجرعة من 30الى 40 ملغ/كلغ 3 مرات فى الاسبوع ترفع من وزن الكلية ، هذا ولم يوضح اذا كانت هذه التغيرات الوزنية ترجع الى زيادة حجم النسيج البرنشيمى parenchyma الكلوى او انها ناتجة عن زيادة تخزين الماء بداخلها hypertrophy (244) ووضحت مقاطع نسيجية لكلية جرذان متغذية على الــ L-thyroxine حدوث ، فرط فى النمو hypertrophy مع عدم تحديد زيادة معنوية فى الانقسام الميتوزى mitosis اذ سجلت زيادة ملحوظة فى سيتوبلازم و نوية الخلايا الطلائية للانيبيبات الكلوية كذلك الــ Lumina توسعت بشكل معنوي و حدوث فرط نمو hypertrophy و فرط تنسج hyperplasia للخلايا الطلائية للانيبيبات عند اعطائهمestradiol وandrosterone و thyroxine كل على حدا (244).

في الأخير فإن تأثير الهرمونات الدرقية على الكلية يتمثل في زيادة قدرة الانيبيبات الكلوية اعتمادا على نظام نقل طاقوى أما الآلية التي تأثر بها الهرمونات الدرقية على الطرح الكلوي لازالت قيد البحث . وتتفق هذه الدراسة و النتيجة التي تحصلنا عليها فيما يخص وزن الكلية .

يعرف عن الهرمونات الدرقية تأثيرها على تضاعف الخلايا الكبدية و فى دراسة سابقة لوحظ أن L-thyroxine التيروكسين رفع من عدد الخلايا الكبدية فى مجموعة فرط الدرقية و ذلك من خلال ملاحظة زيادة عدد الانوية فى ملاحظة المقاطع النسيجية زيادة في التنسج مع توسع المساحات الجيبية sinozoid spaces .أما علاج هذ ه المجاميع بالفيتامين E يقوم بإرجاع البناء النسيجي للكبد إلى حالته الطبيعية (242).

و كما نعلم تقوم الكبد بادخال من 5 الى 10% من الهرمونات الدرقية فى كل عبور و وجد على غشائها ناقل من نوع stereospecific transport ، تنقل الهرمونات الدرقية عبر غشاء الخلية الكبدية مع استهلاك طاقة ، كما تقوم الخلايا الكبدية بتخليق البروتينات البلازمية التى تربط الهرمونات الدرقية باكبر من 90 % thyroxine binding globuline و prealbumin و Albumin فى البلازما .وكما نعلم فان الهرمونات الدرقية ضرورية للنمو و التطور و الهدم الطاقوى فى الخلية ، و كله يعتمد على نشاط الغدة الدرقية و الكبد .حيث لوحظ في أمراض التليف الكبدي عند 118 من الحالات زيادة فى حجم الغدة الدرقية مقارنة مع الشاهد و يكون لهؤلاء المرضى تركيز ضئيل لهرمون الـــ T3 الحر و الكلى و زيادة فى تركيز rT3 و هى مشابهة لما يحدث لدى مرضى sick euthyroid syndrom ، وهذا ربما يرجع الى انخفاض نشاط الانزيم النازع لليود D1 الذى يحول الـــ T4 الى T3 ويرفع من تحول الـــ T3الى rT3 من قبل انزيمD3 و مقارنة rT3 مع T3 حيث يكون حاصل rT3: T3 سالب هذا يشخص التليف الكبدى ذو المصدر غير الكحولى ،ترتبط الهرمونات T3 و rT3 بنفس بروتينات النقل لذلك فان قيمة rT3 : T3 تمنح معلومات عن الوظيفة الكبدية ، اذ ان انخفاض تركيز T3 يعزى الى حالة قصر نشاط الغدة الدرقية الذى يخفض من مستوى الميتابوليزم فى الخلايا الكبدية و يحد من وظائف الكبد و من المخزون الكلى للبروتينات ، كما لوحظ لدى مرضى التليف الكبدى الذين يعانون من intrinsic thyroid disease علامات تجلط غير مثبتة مقارنة مع مرض الـــ cirhotic الشاهدة .

وسجل لدى مرضى التهاب الكبد الفيروسى ارتفاع تركيز الـــ T4 الكلى ، و ذلك لزيادة التخليق الكبدى للبروتينات الرابطة له ،وتخلق هذه البروتينات نتيجة لتفاعلات المرحلة الحادة مع تسجيل تركيز عادى free T4 مع امكانية حدوث قصور كبدى كما ان التركيز المنخفض للـــ T4 ينعكس على الكبد بانخفاض تخليقها للبروتينات الناقلة للهرمونات و ان نسبة T4 : T3 الحر ترتبط سلبيا بخطورة امراض الكبد لها قيمة متوقعة ، مرة ثانية هذا لاحتمال يقلل من

نشاط D1 ينتج عنه نقص تحول T4 الى T3. فبعض المرضى الذين يعانون من قصور كبدى حاد يكون لديهم دراق يعزم عليه فى تحسين وظائف الكبد .

ان المعالم الاكلينيكية للمرضى فرط الدرقية مختلفة على نحو وثيق تمس جميع الانظمة فى الجسم ،كالاضرار الكبدية المصاحبة للتسمم بالهرمونات الدرقية الشائع thyrotoxicosis،الذى يمكن ان تصنف الى اضرار كبدية و ضرر كلسترولى cholestatic .

ارتفاع فى (AST(Aspartat amino transferase و (ALT(alanine aminotransferase يكون لدى 27 و 37 من الحالات ، كذلك اغلبية المرضى لا تظهر لديهم علامات بيوكميائية مميزة للضرر الكبدى . و ميكانيزمات حدوث هذه الاضرار تعود الى نقص وصول الاكسجين و ذلك لزيادة الطلب الاكسجين مع عدم الرفع من معدل الضخ الدموى الذى يصل الى الكبد ،لذلك فان المقاطع الهستولوجية للكبد لا تظهر تغيرات كثيرة تحت المجهر الضوئى ،حيث يلاحظ عدد معتدل من الفصوص الملتهبة و يرشح السائل الذى يتكون من الخلايا البالعة المتعادلة ، الحامضية ، وزيادة تنسج خلايا kupffer (kupffer cell hyperplasia)، بينما يمكن ان يوضح المجهر الالكتروني زيادة تنسج الشبكة الاندوبلازمية الملساء ،و ندرة الغليكوجين الكبدى ،مع زيادة حجم وعدد المتوكندريا .اما الضرر الكبدى المتقدم يوضح بوجود تنكرز مركزى centrizonal necrosis، و تليف perivenular،كما ان قياس التركيز البلازمى isocitrate dehydrogenaseيدل على حدوث تنكرز مركزى وعلى مدى الضرر الكبدى و هنالك القليل من المرضى الذين يعانون من thyrotoxicosis لديهم قصور كبدى لوحظ لديهم ، ارتفاع التركيز البلازمى للمركبات Alkaline phosphate بـــ 64 % و زيادة glutamyl trans- peptidase 17 %وbulirubine 5% كمؤشر على حدوث cholestatic.

و بما ان الكبد هو المركز الرئيسي لهدم كل من الكلسترول و الغليسريدات الثلاثية ، كما تلعب الهرمونات الدرقية دور كبير فى تسريع ميتابوليزم الليبيدات حيث تزيد الهرمونات الدرقية من تخليق مستقبلات الــ LDL في الخلية الكبدية كما تزيد من نشاط الإنزيمات الهادمة لليبيدات مما يؤدى الى نقص مستوى (LDL (low density lipoprotein،كذلك ترفع TH من نسخ Apoprotein A1 و هو المكون الرئيسي لليبوبروتينات مرتفعة الكثافة HDL هذين المؤشرين يعتبر ايجابيين في حالة Atheroscelerosis إذا تجاهلنا تأثير الهرمونات الدرقية على النظام القلبى ،خاصة عدم انتظام دقات القلب Arrhythmias و توسع الأذين .

تم تطوير Thyronine (3',5 diodo-3aryl substituted) له القدرة على خفض مستوى الكلسترول لدى الجرذان دون التاثير على نظام القلب و ذلك بنفاذه الاختياري إلى الكبد و ليس القلب لوجود مستقبلات من النوع TR1.

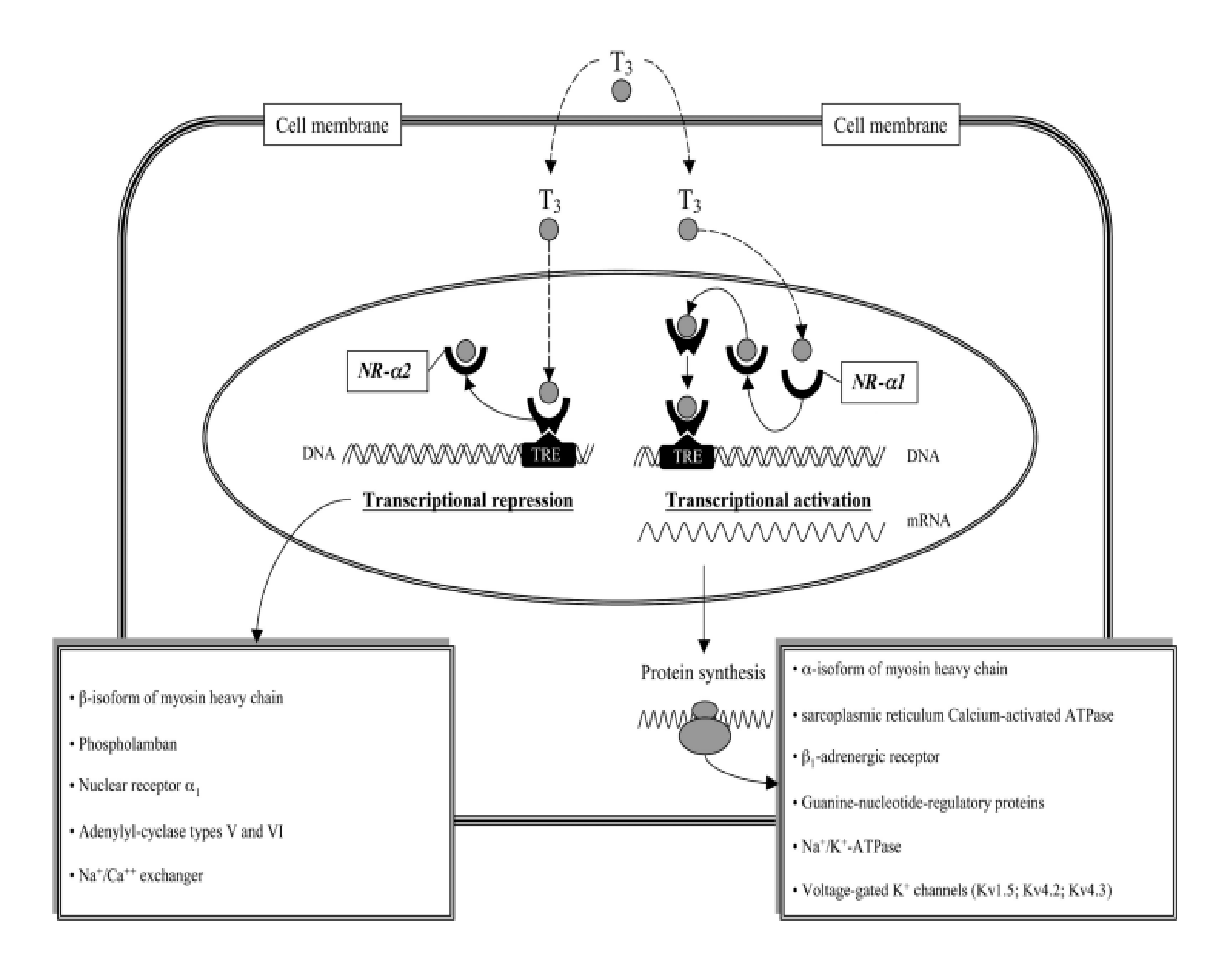
كذلك مشتق من TH (GC1) هو dimethyl-isopropyl-benzylphenoxy acetic acid خفض من مستوى الكلسترول و دخل الكبد و لم يؤثر على القلب وذلك لارتباطه الاختياري بالمستقبلات من النوع TR_B الموجودة فى الكبد و لا يرتبط بالمستقبلات الهرمونية القلبية من النوع TR_α لهذا لا يؤثر على القلب.

كما اظهرت الابحاث تاثير الهرمونات الدرقية على هرمون النمو الكبدى مما يؤدى الى زيادة تضاعف الخلايا الكبدية و زيادة فى وزن الكبد عند اعطائه جرعة كبيرة من الهرمونات و هذا يبث الامل فى المزيد من الابحاث لاعادة تجديد نسيج الكبد بعد حدوث اضرار (238).

أما فيما يخص التأثير على النظام القلبى فاظهرت دراسة سابقة بان الهرمونات الدرقية تقوم فى حالة فرط نشاط الدرقية التجريبى بالزيادة فى ديناميكية الضخ الدموى مع زيادة الطرح للقلب cardiac out put و الزيادة فى مستوى القلب increase heart rate و انقاص المقاومة المحيطية decrease peripheral resistance كل هذه التغيرات سجلت فى نسيج القلب للجرذان المصابة بحالة فرط الدرقية التجريبى (15) (115) اى حصول اعراض اصابة الجرذان بحالة تضخم القلب cardiac hypertrophy نتيجة زيادة الهرمونات الدرقية لعدد ضربات القلب ووزنه من اجل تسريع نقل الاكسجين الى الاعضاء (15) كما تصاحب العديد من الامراض القلبية حالات فرط وقصور نشاط الغدة الدرقية اذ يوجد طريقين رئيسيين تمارس من خلالهما الهرمونات الدرقية تأثيرها على إحداث الإصابات القلبية الأول أكدته الكثير من الحقائق بالتأثير المباشر على الخلايا عن طريق تحفيز مستقبلات نووية خاصة تنتج الحمض الريبى الرسول البادئ لتخليق العديد من الإنزيمات و البروتينات تتحكم في وظيفة القلب ودور هذه المستقبلات فى تنشيط مواقع خارج نووية هذا الاعتقاد مبنى على الملاحظات التجريبية ، كزيادة اخذ خلايا القلب للاحماض الامينية و السكريات فى وجود مثبطات للانزيمات المصنعة للبروتينات .

اما التاثير الثانى فيكون من خلال الزيادة فى كثافة و تخليق المستقبلات من النوع ß ادرينالين التى تزيد من حساسية القلب للـــ cathecholamine هذه الاخيرة ينخفض تركيزها البلازمى لدى مرضى فرط الدرقية على العكس من ذلك لدى مرضى قصور الدرقية .
كل هذه التاثيرات المباشرة و غير المباشرة تسبب زيادة تقلص و استرخاء العضلات القلبية، وتضخم البطين الايمن لدى مرضى فرط نشاط الغدة الدرقية (136) كما تعمل ROS كوسائط لنقل الإشارة و تسبب تضخم نسيج القلب (122).

فلوحظ ان من 5% إلى 10% من مرضى فرط الدرقية تليف في أذين القلب ، ويكون بدا العلاج أولا باستعادة الحلة الطبيعية لتركيز الهرمونات الدرقيةEuthyroid ثم باستعمال ß blockade لمراقبة تقلصات البطين ،مع اخذ أدوية مانعة للتجلط في غالب الأحيان لكن يزداد معها خطر النزيف ويجب دراسة الحالات المرضية بدقة قبل اتخاذ اى خطوة علاجية لان اغلبية مرضى التليف القلبى من كبار السن .اذ ان انخفاض الضغط الانقباضى للاذين خاصية ملازمة لحالات فرط نشاط الغدة الدرقية ،مع تسجيل زيادة ارتفاع فى مردود القلب و خفض المقاومة الوعائية المحيطية و يرافق حالات الدرقية توسع فى نسيج البطين الايسر ،
ففي أغلبية الإصابات الدرقية المرفقة باضطرابات في النظام القلبي تؤثر الهرمونات على نسخ الجينات التي تخل نشاط القلب ، اذ سجل عند حيوانات التجارب ان انخفاض تركيز هرمون T3 يكون مصحوبا بضعف فى تقلص القلب الذى يطال الجينات ،و يعدل باخذ جرعات من هرمون T3، كما أن خفض عدد المستقبلات الهرمونات الدرقية النووية من النوع α1 (المنشطة لنسخ الجينات) يزيد من عدد المستقبلات الدرقية من النوع α2 (تكبح نسخ الجينات) في نسيج حالات قصور نشاط الغدة الدرقية شكل (56) ،هذا الاختلاف في عرض المستقبلات يخفض من نسخ جينات السلسلة الثقيلة للميوزين من النوع α و يزيد من عرض المستقبلات المسؤولة عن نسخ جينات السلاسل الثقيلة للميوزين من النوع ß و ببتيدات الاذين natriuritic peptid و هذا ما يعيب القلب كما لوحظ لدى 23 من الحالات قصور القلب ، ان النشاط الديناميكى لعضلة القلب يعود من خلال زيادة معدل خفقان القلب و نقص المقاومة المحيطية بعد أخذهم لحقنة وريدية من T3 .كما أن علاج مرضى قصور القلبى بجرعات منخفضة من T4 يوميا لمدة 12 أسبوعا أعطى نتائج مشجعة ،و اخذ جرعةT3 قبل وبعد الخضوع الى جراحة قلبية يحسن من الوظائف القلبية و يخفض من خطر الموت اثناء الجراحة (236).



الشكل رقم 56: التأثير الجينى للهرمونات الدرقية على الخلية القلبية (236).

NR: triiodothyronine nuclear receptor; TRE: thyroid hormone responsive element.

في دراسة سابقة استعمل مستخلص licopus SP تقليديا في علاج اضطرابات القلب لكن دون معرفة التفسير العلمي لذلك ، أن إعطاء مستخلص هذه النبتة للجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي بعد أسبوع من بدا المعاملة بـــ L-thyroxine ثم توبع الإعطاء المزدوج لهما مدة 5 اسابيع مما أدى إلى زيادة الوزن ونقص تضخم القلب بقيم مماثلة لتلك المتحصل عليها باستعمال دواء مرجعي etenolol (130)

النتائج المتحصل عليها فى التغيرات الوزنية لكل من الوزن الكلى ووزن القلب والكلى و الكبد لدى الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبى متماشية و التركيز العالى لكل من T4و T3 الحر فى المصل بـــ 918 % و519 % على التوالى و هى موافقة للنتائج المحصل عليها من قبل الدراسات سابقة عند الجرذ (115) وعند الكلب وعند الارنب (52) و عند المرضى المصابين بداء غريفز (135) .

و لمعرفة التأثير المعاملة بالمستخلصات النباتيةS.officinallis و P.samia بجرعة 200 ملغ/كلغ لمدة ثلاثة اسابيع على نشاط الغدة الدرقية قمنا بانجاز الدراسة الهيستولوجية .
لا توجد ثمة اى تقارير علمية حول تأثير المستخلصين النباتيين على الغدة الدرقية و إفرازاتها ، مع تزايد استعمال هتين النبتتين في الطب الشعبي كمضادات للمكروبات فى النظام الغذائي لمنعها نمو البكتيريا(149) مهدئ للأعصاب (158) (150) شافية للجروح ومخفضة للألم (138) وقد ثبت أن مجموعة الفلافونويدات الموجودة بالعائلة الشفوية معروفة بخاصيتها المضادة للالتهابات و الحساسية (163). لذا كان لابد من دراسة خواص هاتين النبتتين و تأثيراتهما على نشاط الغدة الدرقية و إفرازاتها ،وبخاصة مع تزايد خطر الإصابة بالدراق نتيجة زيادة اخذ الأحماض الفينولية و الفلافونويدات في الحمية الغذائية على شكل مضادات للتأكسد و مضادات للسرطان (233) وقد استعمل في دراسة سابقة مؤشر وزن الغدة و معدل اخذ الاكسجين oxygene consuption كمقياس لتحديد النشاط الميتوزى للخلايا الجريبية ،اذ ان زيادة الوزن و زيادة اخذ الاكسجين يدل على نشاط كبير فى انقسام الخلايا الجريبية و بالتالى زيادة التنسج و هى حالات مصاحبة لاعراض فرط نشاط الغدة الدرقية ،اما نقص الوزن ،اما الانخفاض الكبير فى قيمة هذين المؤشرين يكون مصاحب لحالات قصور نشاط الغدة الدرقية(248) .

ان النتائج التي تحصلنا عليها فيما يخص التغيرات في البنية الهيستولوجية للغدة الدرقية لمجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي موافقة للنتائج التي تحصلنا عليها في دراسات سابقة ذلك لان حقن الجرذان بهرمون T4 100 مكروغرام/كلغ يوميا لمدة 4 اسابيع تؤدى إلى كبح إفراز الهرمون المنشط لإفرازات الغدة الدرقية TSH ، مما يؤدى إلى ملاحظة حوصلات جربية درقية غير مفرزة .كما لا توجد اى دلالات على تشكيل أرجل كاذبة في لمعة الغروانى (262) بهذا تكون الغدة الدرقية في حالة راحة و تكون الحويصلات الدرقية مملوءة بالغروانى .

إن العديد من الاضطرابات في محور الغدة النخامية –و الغدة الدرقية كتأثير العديد من المواد الإحيائية أو التغيرات الفسيولوجية كنقص اليود أو القطع الجزئي للغدة الدرقية و مولدات

الدراق العادية المتواجدة في المواد الغذائية ،تعكس لدى حيوانات التجارب في زيادة الانقسامات الخلوية التي تتسبب في حدوث فرط في التنسج و تسرطن للحويصلات الجريبية ،نتيجة تحفيز مزمن لإفراز TSH النخامي حيث تكون حيوانات التجارب (خاصة الجرذ الأبيض) أكثر حساسية لهذه المواد المدرقة من الإنسان ، وان هذه الحساسية للأدوية و الكيماويات تتعلق بقصر نصف عمر الــ T4 البلازمي إذ يتراوح من 12 إلى 24 ساعة عند الجرذ و من 5 إلى 9 أيام عند الإنسان . كما يكون أغلبية الــ T4 عند الإنسان مرتبط بجاذبية عالية بــ TGB الذي لا يوجد عند الطيور و القوارض و الأسماك وهذه الجاذبية في الارتباط بــ TGB تكون مئة مرة اكبر من جاذبية الارتباط الــ Prealbumin لذا نلاحظ انخفاض في تركيز التيروكسي ن غير المرتبط عند الكائنات التي يوجد بها تركيز عالي من TGB عكس القوارض التي يكون فيها التيروكسين مرتبط بالالبيومين و Prealbumin ، بينما يرتبط الــ T3 عند الإنسان بالــ TGBو الالبيومين و يرتبط الــ T3 عند الدجاج و الجرذان بالالبيومين لذا فانه عند الجرذان بدون غدة درقية وظيفية لابد من الرفع من تركيز الــ T4 بــ 10 أضعاف ما يحتاجه الإنسان يوميا بدلالة الوزن.اذا فان الاختلاف في ارتباط الهرمونات بالبروتينات المصلية و و اختلاف في نصف العمر يعتبر احد العوامل التي تجعل من الجرذ أكثر حساسية لتطوير فرط في التنسج و تسرطن تحت التحفيز المزمن للــ TSH النخامي (14).

كما وأظهرت الدراسة الهيستولوجيةِ للغدة الدرقية لمجاميع الجرذان المعاملة بمستخلص S.officinallis زيادة في التنسج و استنفاذ الغروانى ، وهى مظاهر مصاحبة عادة لفرط نشاط الغدة الدرقية ،كما تؤكد هذه النتائج تركيز الهرمونات الدرقية المصلية إذ سجل ارتفاعها لدى الجرذان المصابة بفرط نشاط الغدة الدرقية و المعاملة بهذا المستخلص مقارنة مع الجرذان المصابة بفرط الغدة الدرقية الشاهدة ، و بما أننا لم نسجل اى تغير معنوي في تركيز الهرمونات الدرقية لدى مجموعة الجرذان المعاملة بهذا المستخلص لوحده مقارنة مع مجموعة الجرذان الشاهدة . فإننا نقترح بان تأثير هذا المستخلص على الغدة الدرقية يكون بميكانيزم قريب أو يماثل تأثير الــ TSH النخامي ، فعد تثبيط إفرازه نتيجة التغذية العكسية عند ارتفاع تركيز الــ T3 وT4 المصلى لدى حيوانات التجارب المعاملة بــ L-thyroxine يعمل المستخلص على تنشيط الحويصلات الجريبية و زيادة إفرازها للهرمونات الدرقية . وهذه النتائج تتفق و دراسات سابقة أعطت نفس التغيرات من خلال معاملة الجرذان بــ sulfonamide بجرعة 2غ /كلغ لمدة 30 يوم

(263).ونقترح وفق النتائج التي تحصلنا عليها أن إعطاء المستخلص لوحده ينشط إفرازات الغدة الدرقية كما يظهر في الدراسة الهيستولوجي ة لكن هذا التنشيط يكون تحت رقابة TSH النخامي لذا لا تظهر زيادة في تركيز الهرمونات الدرقية عند الجرذان السليمة المعاملة بالمستخلص وحده بينما تظهر زيادة معنوية في تركيز الهرمونات الدرقية المصلية عند كبح إفراز الـــ TSH النخامي في حالات فرط الدرقية التجريبي .

اما فرط تنسج لغدة الدرقية لمجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص P.samia لوحده بجرعة 200 ملغ/كلغ هي منطقية تبعا للنتائج المسجلة في تركيز الـــ T3 المصلى ، إذ نلاحظ مقدرة المستخلص على خفض T3 و ربما هذا الانخفاض أدى إلى تثبيط إفراز TSH ومنه تثبيط نشاط الحويصلات الجريبية للغدة الدرقية إذ تلاحظ في حالة راحة و مملوءة بالغروانى و تكون الخلايا المبطنة لها مبسطة الشكل ورقيقة (263) .

و هذا التأثير يرجع ربما إلى خفظ التحول المحيطى للـــ T4 إلى T3 من خلال تثبيط الإنزيمات النازعة لليود ،وبخاصة و ان نتائج تقدير كمية عديدات الفينول و افلافونويدات السكرية و غير السكرية في المستخلص الميثانولى أظهرت احتوائها على تراكيز هامة من هذه المركبات سالفة الذكر كما نعلم من دراسات مخبرية سابقة حول التأثير المدرق للفلافونويدات من خلال تثبيط إنزيم الـــ TPOأو تثبيط الإنزيمات النازعة لليود وبخاصة إنزيم D1، و بما ان مستخلص لم يؤثر على التركيز المصلى للـــ T4 و خفض من تركيز T3 فاننا نقترح ميكانيزم التأثير من خلال تثبيط الفلافونويدات الموجودة في المستخلص للانزيمات النازعة لليود ومنه خفض تركيز دون التأثير على الافراز الهرمونى للغدة الدرقية .

و كانت النتائج المتحصل عليها من خلال دراسة تأثير كل من مستخلصي P. samia و S. officinalis على التركيز المصلى لكل من T3 وT4 اجابية بالنسبة لمجموعتي الجرذان المعاملة بمستخلص P. samia بجرعة 200 ملغ /كلغ /3 اسابيع حيث خفضت معنويا من تركيز T3الحر لمجموعة الجرذان الشاهدة و كذلك لدى مجموعة الجرذان المعاملة بـــ L–thyroxine (المسبب لحالة لفرط الدرقية التجريبي) بجرعة 0.3 ملغ /كلغ / 3 أسابيع بالإضافة لأخذها مستخلص نبتة الميثانولى مع عدم تأثيرها على تركيزT4 المصلى الحر .

إذ توافق النتائج المتحصل عليها عند استعمال propulthioracil لمدة 15 يوم على 15 ذكر جرذ بجرعة مقدرة بـــ 0.025 ملغ/كلغ/يوم (113،120،253) و النتائج المتحصل عليها عند

استعمال ميكانيزم ثانوي لكبح فرط إفرازات الدرقية باستعمال حمية غذائية منقوصة السلينيوم لكبح إنزيمdeiodinase –'5 من النوع I لمدة 28 يوم على مجموعة إناث الجرذان (254) و نفس الحمية مطبقة لمدة 8 اسابيع أعطت نفس النتائج (255) ،

مع عدم تسجيل اى تغيرات معنوية في وزن الغدة الدرقية و الأعضاء (القلب ، الكلى) لمجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص Phlomis samia الشاهدة مع تسجيل انخفاض معنوي في وزن الكبد لهذه الجرذان .

أما بالنسبة للجرذان المعاملة بـــ L–thyroxine و الأخذة لجرعة من مستخلص P. samia فاتضح لديها انخفاض في وزن الغدة الدرقية مقارنة مع مجموعة الجرذان المعاملة بـــ L–thyroxine فقط و هذا الانخفاض في وزن الغدة يماثل ذلك المسجل لدى مجموعة الجرذان الشاهدة ، وهى نتائج موافقة لتلك المسجلة عند تنشيط الإنزيمات النازعة لليود التي تحول T4 إلىT3 الذي يمارس التثبيط العكسي ويكبح نشاط الغدة الدرقية و بالتالي ينقص حجمها .

و عند الجرذان المعاملة بالمستخلص وحده لم يسجل ارتفاع في وزن الغدة الدرقية وهذه نتيجة مشجعة ولتفسيرها نطرح عدة احتمالات هي أن تكون النبتة غير مدرقة أو أن التركيز المصلى الذي انخفض به الهرمون غير كاف لتنبيه الغدة كي تغطى هذا النقص أو أن للمستخلص النباتي طريقة كبح يمنع بها هرمون من تنبيه الغدة النخامية لتفرز الإنزيم المنشط لإفرازات الغدة الدرقية TSH أو تثبيط عمل الإنزيم المنبه للغدة النخامية TRH المفرز من تحت السرير البصري Hypothalamus.

اى أن مستخلص P. samia قام بخفض ميتابوليزم T4 المصلى و خفض بذلك تركيز هرمون T3 والنتائج التي تحصلنا عليها مشابهة لدراسة أجريت على مستخلصات ثلاثة نباتات هى *Aegle marmilor*، *Bocopa monmmieri*، *Aloe vera*، حيث أدى مستخلص *B. monmmieri* إلى زيادة تركيزT4 و زيادة تخليقه فى داخل الغدة لكن لم يؤثر على الميتابوليزم المحيطى له اما النبتتتين المتبقيتين فكل واحدة خفضت واحد من الهرمونات لذا ينفع ان تستخدم كخليط ، اذ خفضت *Aegle marmilor* الـــ T3 بـــ 62% وهى نسبة تقارب فى ذلك الدواء المرجعى PTU (246) كما قام مستخلص P. samia بتخفيض وزن الغدة الدرقية لدى الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي.

تخفض بذور annona squamosa هرمونات الدرقية من خلال التأثير على 5’-deiodinase يماثل بذلك تأثير الــ quercetin. تعرف الفلافونويدات بتثبيطها لنشاط الغدة الدرقية ، و كذلك معروف بقدرته على تخفيض الهرمونات الدرقية معتمد على الوظيفة decrease thyroid hormone dependant function (131)

هذا و تعرف الفلافونويدات بخواصها المدرقة من خلال الزيادة فى وزن الغدة الدرقية ، و اختزال عملية تعضى اليود كفلافونويدات نبتة African millet المسببة للدراق و الاضطرابات المصاحبة له (245). إذ تثبط بعض الفلافونويدات انزيم peroxidase و الانزيمات النازعة لليود الكبدية لذلك لابد من تصنيفها كعوامل ضد درقية ، إذ أظهرت قدرة على تثبيط D1 بــ 50% باعلى قيمة لفلافونويد baicalain بــ 11 micro M يليه quercitin بــ 13 micro M ثم catechine بــ 17 micro M و morin بــ 55 micro M و rutin بــ 68 micro M و fistin (70 micro M) وkaempherol (77 micro M) من هذه النتائج يعزز الاعتقاد باستعمال الفلافونويدات كعوامل ضد درقية و احتمال اخذها الدائم قد يؤثر على نشاط الغدة الدرقية (240) حيث أثبتت الدراسات تأثير الــ Soy على إحداث الدراق في حالة عوز غذائي لايونات اليود ، وان اخذ اليود يساعد فى الوقاية من تاثر الــ Soy المدرق ، ويرجع تأثيرها هذا إلى وجود مركب Genistin الذي عرف بقدرته على تثبيط إنزيم peroxidase و تأثيره يكون معتمدا على الجرعة (241) كما ان للمضاد حيوى رباعى الحلقة minocycline تأثير مثبط لإنزيم TPO بعد ميتابوليزمه بنزع مجموعات الميثيل و الهيدروجين (252).

أكدت العديد من الأبحاث أن الفلافونويدات الشائعة كالــ quercitin، luteoline ، phloritin ،لها القدرة على تثبيط إنزيم iodothyronine deiodinase خاصة الإنزيمات من نوع 5’-(5’D1) deiodinase التي تحول (prohormone thyroxine(T4 إلى3,3’,5’ triiodothyronine (T3) في كل من الكبد والكلى والغدة الدرقية و الأنسجة الأخرى (25) ، و تعرف الفلافونويدات بسرعة هدمها، و تدخل مشتقاتها الهيدروفوبية الناتجة في تفاعلات هدم الادوية لذلك استعمل الفلافونويد المصنع (21388) EMD من اجل دراسة دور و ميتابوليزم هذه المركبات ، و وجد في تجارب مخبرية أن (21388) EMD يثبط تنافسيا إنزيم 5’D1 في الغشاء الميكروزومي و تأثيره التثبيطي يعتمد على الموقع النسيجي للــ T4 حيث وجد انه يؤثر على ارتباط الهرمونات الدرقية بنوافلها المصلية(TTR (thyroid binding prealbumine وله القدرة على تحريك T4 من مواقعها في

الارتباط لكن ليس له القدرة على تحريك T4 المرتبط بـــ TBG أو الالبميومين إذ يظهر EMD (21388) جاذبية كبيرة للـــ TTR اكبر من جاذبية T4 ذاتها ، لانه مصمم بتركيبة مشابهة للـــ T4 و بهذه الخاصية يثبط تنافسيا ارتباط و ميتابوليزم T4 و بالتالي يزداد تركيزه المصلى مما يسبب تثبيط TSH النخامي و يزداد تركيزT4 في الكبد و الكلى لكن مع انخفاض تركيزه في المخ .

قد تاكدت مقدرة الفلافونويدات المستخلصة من النباتات على تثبيط العكسي المنظم لإفراز TSH كما أكد مركب (EMD (21388 تثبيط إفراز TSH و ذلك من خلال رفع التركيز المصلى T4 الحر و الرفع تركيز T4 النسيجي من خلال دخوله مرتبطا (EMD (21388 إلى الأنسجة مما يثبط افراز TSH النخامي و خفض نشاط 5'D1 دون رفع التركيز المصلى للـــ T3 او مستقبلاته المرافقة (242).

أكدت دراسات أن العلاج المطول بالـــ (EMD (21388 يسبب انخفاض التركيز البلازمي لكل من T3 و T4 مقارنة مع النتائج المتحصل عليها في العلاج قصير الأمد (251). كما أظهرت دراسات حول تأثير الفلافونويدات على إفرازات الغدة الدرقية بان الفلافونويد يثبط مرحلة الايدنة إذ يحول الفلافونويد دون تحول اليود المعدني إلى يود عضوي iodide organification ، كما أظهرت هذه الدراسة انخفاض تخليق هرمون T4 في حين أن تخليق T3 يزداد ، وهى مماثلة لما يحدث في حالة عوز لأخذ اليود iodine deficiency ، كما لوحظ إن التأثير التثبيطي للـــ (EMD (21388 كبير جدا إذ يبقى مستمر حتى عند الرفع من تركيز اليود بـــ 100 مرة اكبر من معدل الأخذ العادي من خلال اعطاء حيوانات التجارب لجرعة 25ugKI/day. (251) اظهرت النتائج ان الحقن الوريدى لجرعة 20 umol/ kg body weight من مادة EMD 21388 تتداخل مع مراحل تخليق افراز و تحويل الهرمونات الدرقية و هدمها فى العديد من الانسجة إذ ينخفض تركيز T4 في الأنسجة التي يكون بها إنزيم 5'-D1 كالكبد ، الغدة النخامية ، الغدة التيموسية ، النسيج الدهنى ، المخ ، النخاع الشوكى و تحت السرير البصري ، كذلك تنخفض مستويات T3 المتحول من T4 ، ولا يزال غير واضح إذا كان EMD 21388 يؤثر على تركيز T3 من خلال تثبيطه للإنزيمات النازعة لليود أو من خلال احتكاره لمادة التفاعل T4، الا ان هذه النتائج المخبرية تختلف عن ما هو فى الوسط الداخل خلوى نتيجة للتغيرات البنيوية التي تطرأ على الفلافونويدات بعد هدمها و إذا ما كانت تدخل النسيج أو لا . لذلك استخدم الفلافونويد EMD49209 المتحول منEMD 21388 و ذلك من خلال استبدال bromid في

الحلقة الفينولية بـــ I و تتبع الإشعاع I^{125} للـــ EMD49209 و I^{131} للـــ T4 ذلك لتتبع انتشاره لمدة 14 يوم في الأعضاء بعد الحقن الوريدي له ،إذ أن EMD49209 يمكن أن ينزع منه اليود في الكبد ويتأكد ذلك من خلال قياس الإشعاع في البول ، وأظهرت الدراسة أن EMD49209 ينقل بسرعة من الدم إلى الأعضاء في حين أن تركيز الفلافونويدات في الأعضاء يكون عال و يتناقص مع الزمن ، ودخول إلى T4 الكبد أعلى بكثير من دخول الفلافونويد لوجود مستقبلات الهرمونات الدرقية و ليس للفلافونويدات كما أن الفلافونويد يحول بسرعة من الكبد إلى الأمعاء و لا يرتبط بمواقع T4 النووية ،و نواتجه الاستقلابية ليست كتلك لهرمونات الدرقية و ربما هذا يفسر ارتباط EMD49209 بالنواقل TTR وعدم قدرتها على الارتباط بالنواقل المصلية الأخرى ، وكما أن دخول الفلافونويد إلى الكبد يتداخل مع glucoronic acid مما ينشط ميتابوليزم الفلافونويد نفسه و ميتابوليزم T4، وعدم قدرة الفلافونويدات على اختراق الحاجز الدماغي (245). و فى الاخير فان الـــ EMD (21388) يثبط إنتاج الـــ T4و يزيد من إنتاج الـــ T3 الداخل درقي و يخفض من الإنتاج الخارج درقي للـــ T3 و rT3 من خلال الإنقاص من مادة التفاعل T4 و هو بذلك يشبه في عمله الـــ methimazole و PTU المستعملة كأدوية ضد درقية (251) و ربما فلافونويدات مستخلص الـــ Phlomis samia تعمل بنفس الطريقة .

أما نبتة Salvia officinalis فسجلنا فقط ارتفاع في التركيز المصلى للـــ T3 لمجموعة الجرذان المعاملة بالـــ l –thyroxine و المعالجة بمستخلص هذه النبتة بينما لم تسجل اى تغيير في تركيز الهرمونات الدرقية عند مجموعة الجرذان المعاملة بهذا المستخلص الشاهدة .
مع عدم تسجيل اى تغير معنوي في أوزان الغدة الدرقية و الأعضاء ذات العلاقة (القلب ،الكبد ، الكلى) لمجموعة الجرذان المعاملة بجرعة 200 ملغ /كلغ /اليوم من Salvia officinalis إلا تسجيل انخفاض معنوي في وزن الغدة الدرقية لدى مجموعة الجرذان المعاملة بـــ L–thyroxine و ذلك بقيمة تقارب وزن الغدة الدرقية لدى مجموعة الجرذان الشاهدة اى انها تصلح لعلاج قصور الدرقية بزيادتها إفرازات الغدة و هذا ماكدته الدراسة الهستولوجية مع عدم الزيادة في حجم الغدة .

أما في ما يخص تغير المؤشرات البيوكميائية المصلية تبعا لتأثير كل من مستخلصي Phlomis samia و Salvia officinalis و حالة فرط الدرقية التجريبي مقارنة مع تلك المؤشرات لمجموعة الجرذان الشاهدة .

بينت النتائج قدرة كل من مستخلصي P. samia و S. officinalis على خفض السكر في الدم لكل مجاميع الجرذان ية سواء المعاملة بالمستخلص فقط أو المعاملة بـــ L–thyroxine.

و بالنسبة لنبتة Salvia officinalis فهذه النتائج مماثلة لتلك المتحصل عليها عند استعمال المستخلص الميثانولي لـــ Salvia officinalis على الجرذان التي تعاني من مرض السكري الناتج عن المعاملة بمادة Streptozotocin بجرعة 70 ملغ/كلغ تحت الصفاق إذ تخفض هذه النبتة السكر في الدم دون التأثير على إفراز لانسولين من البنكرياس (92) ، هذه النتيجة ليست بغريبة إذ تستعمل المريمية في الطب الشعبي لتخفيض السكر و خصائصها المضادة للمكروبات و الالتهابات و عدة خصائص أخرى سبق ذكرها .

أما قدرة مستخلص Phlomis samia على خفض نسبة السكر في الدم هي نتيجة هامة لم يسبق التطرق لها في دراسات هذا النوع و بهذا فهي تماثل P.anisodonta و Salvia officinalis التي تنتمي لنفس العائلة إلا أن هناك إشارة على قدرة بعض نباتات من الجنس Phlomis عل خفض السكر في الدم (145).و هي تشبه النتيجة المتحصل عليها عند دراسة Stegmasterol المستخلص من butea monosperma إذ له خاصية مثبطة للغدة الدرقية حيث تخفض من T4 وT3 إنزيم glucose 6 phosphatase يقوم بتخفيض نسبة السكر في الدم و زيادة نشاط إنزيم Insuline كما ترفع من نشاط إنزيم الكتلاز اى لها نشاط antiperoxidase(129) هذه النتائج تتوافق مع النتائج التي تحصلنا عليها باستعمال مستخلص *P. samia* الذي يقوم بخفض السكر ، رفع نشاط catalase يخفض الهرمونات الدرقية (129)

كما أثبتت النتائج المتحصل عليها من الأبحاث السابقة ارتفاع نسبة السكر في الدم لدى الجرذان (116) (111) و الأشخاص المصابين بفرط نشاط الغدة الدرقية (112) لان الهرمونات الدرقية تزيد من ميتابوليزم النشويات و تخليق السكريات في الكبد و القلب و العضلات من مصادر غير سكرية وزيادة اخذ النشويات من الحمية ، كما تخفض الهرمونات من إفراز لانسلين مما يسبب الإصابة diabete mellitus .(4).

على العكس النتائج التي تحصلنا عليها و التي تظهر انخفاض في نسبة السكر للجرذان المعاملة بـــ L–thyroxine .

أما النتائج التي تحصلنا عليها فيما يخص تركيز créatinine في المصل فانه سجلنا ارتفاع معنوي في تركيزه للجرذان المعاملة بمستخلص Phlomis بالمقابل سجلنا انخفاض في

تركيز الـــ créatinine لدى الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي إذ تؤثر حالة فرط نشاط الدرقية في كل من حالتي تقلص و استرخاء العضلات يكون ذلك مرتبطا بكمية Creatinine phosphate المنتج و Creatinuria المطروح إذ يعرف Creatinine phosphate بمقدرته على تحويل ADP إلى ATP في العضلات و إرجاعه مما يؤدى إلى الإنقاص من العجز في التقلص العضلي لدى بعض مرضى فرط الدرقية المصحوبة بحالات من العجز الحركي المتقطع (4) .

أما فيما يخص (HDL (hight densety lipoprotein cholesterol و LDL (low densety lipoprotein cholesterol) إذ أن معاملة حيوانات التجارب بكمية عالية من الكولسترول في الحمية الغذائية يؤدى إلى عوز في الانسولين و بالتالي زيادة نسبة السكر في الدم hyperglycenemia، و نقص في نشاط α amylase و 5'-deiodinase وزيادة تركيز NO˙ هذه الأعراض مصاحبة لـــ Diabete mellitus وذلك عند تناول غذاء به كمية عالية من الكولسترول ، مدعما ارتفاع كمية الغليكوجين الكبدي ، فلدى الجرذان المصابة بقصر نشاط الغدة الدرقية ، يزيد تركيز الكلسترول و بالتالي يزيد كمية NO˙ الذي يثبط إنزيم الانسلين ربما بتخريب الخلايا ß لجزر لنجرهانس و بالتالي ارتفاع نسبة السكر في الدم التي تؤدى إلى الإصابة بمرض Diabette mellitus المصاحبة لحالة قصور الدرقية المطول hypothyroidism (124) ففي الحالة العامة تحفز TH كل عمليات ميتابوليزم الليبيدات اى كل من التصنيع تحريك نقل والهدم لذا ينخفض مخزون الغليسريدات الثلاثية و الفوسفوليبيدات و كذلك الكولسترول ، أما عمليات تحلل الليبيدات فتكون بتأثير مباشر من خلال تنشيط Adenyl cyclase AMP system أو من خلال زيادة حساسية النسيج الدهنى لعوامل هادمة لليبيدات كـــ Catecholamines و Glycagon هرمون النمو و Glycocorticoids و كذلك تزداد أكسدة الأحماض الدهنية كما ترفع هرمونات الدرقية من عملية تخليق الكلسترول و تحويله إلى حمض البول و بذلك ينقص تركيزه في البلازما (4).

أن تركيز HDL و LDL هي من مؤشرات خطر الإصابة بأمراض القلبية atherosclerosis (124) فارتفاع تركيز الليبيدات المصلية ملازم لحالات قصور الدرقية و هو من الأخطار المسببة لمرض atherosclerosis أما تركيز LDL تبعا للـــ HDL و الكلسترول الكلى تبعا لتركيزHDL تعطى معلومات حول إمكانية الإصابة بالأمراض القلبية .

ارتفاع تركيز الكلسترول cholesterol يزيد من تركيز NO˙ الذي يخرب الخلايا B و منه خفض الانسولين و زيادة الغليكوجين و بما أن cholesterol منخفض في تجربتنا فانه لا يؤثر على الانسولين الذي يقوم بإدخال الغلوكوز إلى الخلايا و بذلك تكون نسبة السكر في الدم منخفضة .

النتائج التي تحصلنا عليها وضحت قدرة مستخلص *Phlomis samia* على خفض الكلسترول و LDL ونبتة المريمية التي تخفض تراكيز كل من الكلسترول cholesterol ، الليبوبروتينات المنخفضة LDL ، الليبوبروتينات العالية HDL لمجاميع الجرذان .
هذه النتائج المتحصل عليها موافقة لتلك المسجلة للمرضى المصابين بدا غريفز إذ يكون تركيز الكلسترول و LDL وHDL منخفضة و بعد تلقيهم 6 أشهر من العلاج بـــ Methimazol تعود مستويات الكولسترول إلى طبيعتها (112) رغم أن انخفاض تركيز الكلسترول يكون مصاحبا لحالات قصور الدرقية و ليس فرط فى نشاطها (127)(124) توافق نتائجنا كذلك تلك النتائج المتحصل عليها عند معاملة مرضى Hashimot'os thyroiditis بـــ L-thyroixine (118)
كما أن النتائج المتحصل عليها التي أوضحت زيادة معنوية في كمية البروتينات الكلية و الغليسريدات الثلاثية لدى الجرذان المصابة بحالة فرط الدرقية التجريبي و كذلك عند مجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص P.samia والمجموعة المعاملة بمستخلص S.officinalis بزيادة طفيفة غير معنوية .

إذ تقوم الهرمونات الدرقية بزيادة هدم الليبيدات من خلال الرفع من نشاط إنزيمات الهدم lipo protein lipase مما يؤدى إلى زيادة الأحماض الدهنية الحرة ، كما ترفع من قبط الأحماض الدهنية من قبل الكبد و الأعضاء الأخرى عن طريق زيادة تركيز البروتينات الرابطة للأحماض الدهنية ترافقها الزيادة في أكسدة الأحماض الدهنية لتجديد كل من $FADH_2$ و$NADH_2$ كذلك Acetyl COA لتسريع حلقة Citric acid وبالتالي الزيادة في تخليق الكيتونات (15) كما يزداد تخليق الغليسريدات الثلاثية من قبل هرمونات الدرقية لوفرة الأحماض الدهنية و الغليسرول المنقول من النسيج الدهنى ، أيضا الغليسريدات الثلاثية تنزع من المصل من خلال زيادة تركيز إنزيمات Lipoprotein Lipase .(4) هذه النتائج موافقة لتركيز البروتين الكلى و الغليسريدات الثلاثية (118) في مصل المرضى المصابين بداء غريفز (112) أما ارتفاع تركيز البروتينات الكلية و الغليسيريدات الثلاثية لدى مجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص

Phlomis samia لا يزال مجهولا فربما يرجع إلى تاثيرها على الإنزيمات الهادمة لللبيدات و تنشيطها لعمليات بناء البروتينات مثل الميكانيزمات التي تأثر بها الهرمونات الدرقية .
حيث أظهرت نتائج حيوانات التجارب منزوعة الغدة thyroid dectomized و المعاملة بالـــ Glycine (N^{13}) المشع انخفاض في تخليق البروتينات و عند حقن هذه الحيوانات بـــ L-thyroxine تستعيد مقدرتها على تخليق البروتينات و يلاحظ ذلك من خلال نقص في تركيز البروتينات المطروحة في البول ، عكس ما يحدث لدى مرضى فرط الدرقية و التسمم الدرقي thyrotoxicosis ،إذ يسجل بها زيادة في تخليق البروتينات و انخفاض في الوزن و زيادة طرح البروتينات في البول (4).

أما فيما يخص حالة النظام المضاد للأكسدة تحت تأثير كل من مستخلصي *Phlomis samia* و *Salvia officinalis* وحالة فرط الدرقية التجريبي مقارنة مع مجموعة الجرذان الشاهدة.

هنالك جدل كبير فى الابحاث فيما اذا كانت هناك زيادة او نقصان فى انشطة الجهاز المضاد للتاكسد ، اذ وجد ارتفاع فى نشاط SOD و GPx و GSH لدى مجموعة الجرذان المعاملة بـــ 0.4L-thyroxine ملغ /100 غ غذاء لمدة 24 يوم ، حيث ان زيادة انتاج الجذور الحرة يزيد من نشاط GPx الذى يحمىSOD من عدم التنشط عند ارتفاع تركيز الـــ H2O2، اما زيادة نشاط SOD يحمىGPx الذى لا يتنشط بـــ $O_2^{.-}$. و منه لا بد من الرفع من تركيز GPx الذى يحمى الـــ SOD وSOD الذى يحمى GPX (129)
إن هرمونات الغدة الدرقية منظمات مفتاحيه في عملية النمو و التطور و الميتابوليزم ، إذ تميل حالة فرط الدرقية لدى الفقريات إلى زيادة مستوى الميتابوليزم القاعدي لديها (BMR) Basal metabolic rate نظرا لزيادة استهلاك الأوكسجين في الكبد من 16 إلى 25 % و في معظم الأنسجة ماعدا الطحال و الخصية و مخ البالغ (21) و تستحدث هرمونات الدرقية الطاقة من خلال ميكانيزمات إشارة قصيرة المدى لكل من3.5diiodothyronine (3,5 T2) و 3,3',5 triiodothyronine (T3) من خلال التنظيم الالوستيرى للسيتوكروم C المؤكسد (cytochrome oxidase) و كذا طريق طويل المدى لتنشيط نسخ جينات نووية ميتوكندرية تخلق إنزيمات ضرورية في الهدم الطاقوى و بروتينات السلسلة التنفسية مما يزيد من قدرة الفسفرة التاكسدية

(21) كما يزيد T3 من قدرة الميتوكندريا و الشبكة الميكوزومات الكبدية في إنتاج الجذور الحرة الاكسيجينية و الإنزيمات السيتوزولية ، خاصة زيادة إنتاج Xanthine oxidase و الأنواع النيتروجينية الحرة (NOS). (21)

في دراسات سابقة و لتحديد ما إذا كانت اضطرابا ت الغدة الدرقية تؤدى إلى تحرير الجذور الحرة تم قياس مستويات الأنظمة الآسرة للجذور الحرة و كذا سرعة النظام المحرر للـــ O_2^{-} في الغدة الدرقية للإنسان حيث أظهرت النتائج الخزع المأخوذة من أشخاص يعانون من داء غريفز Grav disease و Follicular carcinomas ، Follicular adenoma لديهم مستويات مرتفعة للـــ XOR (xanthine oxidase) و GPx مقارنة مع الغدة الدرقية لأشخاص سليمين ، أما إنزيم الكتلاز فسجل انخفاض لدى مرضى غريفز و منخفض بشكل واضح لدى مرضى Follicular adinoma مقارنة مع السليمين ، كذلك مستوى MDA مرتفع عند papillary carcinoma مقارنة مع مجموعة الشاهد ،هذا ما يقترح أن الجذور الحرة تتشكل في كل حالات اضطرابا ت الغدة الدرقية ،لكن يتم أسرها لدى مرضى Grave desease بينما الجذور الحرة و الجذر الليبيدى لا يتم أسرها وتعديلها كليا لدى papillary carcinoma وربما يحتمل تدخلها في إحداث أورام الغدة الدرقية ، يؤثر SOD على نظام NADPH المحرر H2O2 المسؤول عن آليات ايدنة و تخليق iodothyronine من طرف إنزيم TPO ، و بما أن أكسدة ايونات اليود و تخليق الهرمونات يزداد في حالات النشاط المفرط للغدة الدرقية المصاحب لاضطرابات الغدة كمرض غريفز ، و ينخفض في حالات إصابة الغدة بأورام ، يزداد SOD في النسيج يؤدى إلى زيادة تشكل H2O2 الذي يعدل من قبل GPx و الكتلاز .و زيادة نشاط الغدة الدرقية يزيد من نشاط TPO و ينتج H2O2 الذي ينشط GPx فيزداد لدى مرضى غريفز ، بالنتيجة فان زيادة الجذور الحرة تنتج في حالات اضطرابات الغدة الدرقية لكن يتم أسرها في حالات غريفز نتيجة الرفع من نشاط GPx ولكن لا يتم أسرها بالكامل في حالات التسرطن وذلك يعطى احتمالية تدخلها في آلية إحداث سرطان الغدة الدرقية (243) كما أن تجارب أخرى أظهرت أن الهرمونات الدرقية تزيد من تخليق الجذور الحرة الاكسيجينية $^{\cdot}O_2$ ، H_2O_2 وخاصة $OH^{\cdot}$ الناتجة عن تفاعل فونتن مسببا تلف الأنسجة كالكبد التي تحتوى على مستقبلات الهرمونات الدرقية إذ لوحظ بها علامات التلف بعد 120 ساعة من المعاملة بالـــ T3 (121) ذلك من خلال قياس كل من serum aspartate aminotransferase (ASPAT) و serum alanineaminotransferase(AlaAT) التي تدل على حدوث

تلف في الكبد (121) و انخفاض مستوى الميتابوليزم المصاحب لحالات قصور الدرقية ، يحمى الخلايا من الإجهاد التاكسدى الناتج عن عملية إعادة التزود بالأكسجين (ischemia/repezrfusion) (129) كما ان هرمونات الغدة الدرقية ضرورية لتحول B carotene إلى فيتامين A و تحول هدا الاخير إلى Retinine. فعندما تحفز طرق الميتابوليزم تزيد من الطلب على الفيتامينات و مرافقات الإنزيمات لذا يعرف مرضى فرط الدرقية لحاجتهم إلى إضافات قابلة للذوبان مثل Thiamine، Riboflavine، B12 و Ascorbic acid .(4)

كما أكدت دراسات أخرى لمرضى فرط الدرقية ارتفاع في نشاط كل من CAT ، SOD ، GPx و علل ذلك بان نشاط الإنزيمات المضادة للتأكسد يزداد في وجود فرط إنتاج للجذور الحرة الاكسيجينية لدى حالات فرط نشاط الغدة التجريبي (125)

من بين الإنزيمات المضادة للأكسدة يعرف إنزيم الكتلاز بقدرته على تحويل H_2O_2 إلى ماء و اكسجين و يوجد خاصة في الكريات الدموية الحمراء و البيروكسزوم (100) ولان نشاط إنزيم الكتلاز مرتبط بتركيز H_2O_2 في الوسط (100) والغدة الدرقية تنتج H_2O_2 في عملية تخليق الهرمونات الدرقية إذا فنشاط إنزيم الكتلاز يعدل حسب تغيرات نشاط الغدة الدرقية (33)

حيث أظهرت النتائج المتحصل عليها ارتفاع في نشاط إنزيم الكتلاز (catalase enzyme) في كل من الكبد و الكلية مع عدم تسجيل اى تغيير معنوي في القلب لدى مجموعة الجرذان المعاملة بـــ L-thyroxine هذه النتائج موافقة للنتائج المتحصل عليها عند اخذ L-thyroxine من قبل المرضى المصابين بـــ Hachimot'os thyroiditie (118) مقارنة مع نشاط الكتلاز البلازمي لمجموعة الشاهد و الأشخاص المصابين بـــHachimot'os thyroiditie غير المعاملين بـــ T4 .

يرتفع نشاط إنزيم الكتلاز الكبدي 126.9% لدى مجموعة الجرذان المعاملة بـــ L-thyroxine بجرعة 0.0012 % في ماء الشرب لمدة 5 اسابيع مقارنة مع المجموعة الشاهد (112) يعوز ذلك إلى ارتفاع تركيز H_2O_2 الذي يتحول من $O_2^{\cdot}$ إلى H_2O_2 عن طريق إنزيم SOD مما يؤدى إلى زيادة نشاط إنزيم الكتلاز، و تجمع H_2O_2 يقوم بتثبيط نشاط الكتلاز هذا ما يفسر عدم تغير نشاط إنزيم الكتلاز في القلب (118).

و هذا ما تؤكده دراسات الإجهاد التاكسدى في القلب عند الجرذان المصابة بفرط نشاط الغدة الدرقية نتيجة المعاملة بـــ L-thyroxine 12ملغ/ل في ماء الشرب بينت زيادة في نشاط الإنزيمات المضادة للتاكسد ما عدا إنزيم الكتلاز و ذلك في الأسبوع الثاني من المعاملة لان إنتاج الجذور الحرة الاكسيجينية يكون في ذروته في هذه الفترة (122) عدم تغير نشاط إنزيم الكتلاز على العكس من ذلك زيادة تركيز SOD المنشط من قبل جذر الأكسجين $O_2^{\cdot}$ خاصة في الأسبوع الثاني (122) كما لوحظ ثبات نشاط إنزيم الكتلاز في نسيج القلب لدى الجرذان المعاملة بجرعة 0.3 ملغ /كلغ من L-thyroxine بعد 5 أيام 10 أيام 15 يوما (40) و المعاملة بنفس المادة مذابة في ماء الشرب 12 ملغ /ل (45) و جرعة 10 ملغ /100 غ لمدة 10 أيام كما بينت الدراسات كبح نشاط كل من انزيمى CAT وGPx فى نسيج القلب للحيوانات التى تعانى فرط الدرقية التجريبى (248)

لوحظ ارتفاع في نشاط إنزيم الكتلاز للكريات الدموية الحمراء في مصل مرضى فرط الدرقية ليعود للانخفاض ويقارب في ذلك مجموعة الشاهد بعد المعاملة بالــ Propilthioracyl حيث أن نشاط إنزيم الكتلاز يزداد في حالة فرط الدرقية نتيجة تحفيز من H_2O_2 المنتج من الغدة الدرقية للمرضى (28) توافق بذلك النتائج المسجلة في مصل مرضى فرط الدرقية الذين يعانون Ophtalmopathy قبل العلاج بالــ Methimazole (30) وانخفاض نشاطه في قشرة المخ لدى الجرذان المصابة بقصور الدرقية (3) وانخفاض نشاطه في مصل بعض المرضى المصابين بفرط الدرقية (5) (17). في نسيج الكبد يعتمد دور الكتلاز في القضاء على الجذور الحرة على كميته و تركيزH_2O_2 في الوسط حيث ان حقن الجرذان التي تعانى قصور الدرقية بـــ T3 يزيد من طرح H_2O_2 من قبل ميتوكندريا الكبد ، H_2O_2 يمكنه بسهولة الوصول إلى السيتوزول أين توجد مصادر اكبر للإنتاج خاصة الأكسدة من النوع ß للأحماض الدهنية في أغشية البيروكسيزوم كما و تخفض طول مدة المعاملة بالــ T3 من نسخ جينات الكتلاز و GPx في أنسجة الكبد (التنظيم العكسي)down regulation of the catalase expretion (121).

سجلت النتائج ارتفاع في نشاط إنزيم الكتلاز في الكبد و القلب و الكلية للجرذان المعاملة بمستخلص *P. samia* بجرعة 200 ملغ /كلغ لمجموعتي الجرذان المصابة بفرط الدرقية و المعاملة بالمستخلص كما ارتفع نشاطه في الكلية لدى مجموعة الجرذان المعاملة بمستخلص *S. officinalis*. ،تتوافق هذه النتائج و دراسة سابقة التى أوضحت بان quercetin يرفع من تركيز

الكتلاز في الكبد (131) ونظرا لكمية الفلافونويدات الموجودة بهتين النبتتين و الموافقة للـــ quercetin فان زيادة نشاط إنزيم الكتلاز منطقى .

أما فيما يخص تقدير كمية TBARs في كبد وقلب و كلية الجرذان المصابة بفرط الدرقية و تأثير المعاملة بمستخلصى النبتتين الطبيتين ***S. officinalis ; P. samia***.

أظهرت النتائج المصلية لتجارب سابقة ونتائج تحليل البول لمرض فرط الدرقية ارتفاع في قيمة TBARS و مؤشرات أكسدة البروتينات و الليبيدات في مختلف أنسجة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي (122) حيث ان أكسدة البروتينات الحاملة لمجموعة الهيم مثل الهيموغلوبين و ميوغلوبين تؤدى إلى هدمها (125) إذ أرجعت لزيادة الميتابوليزم القاعدي وزيادة إنتاج الجذور الحرة من قبل الهرمونات الدرقية المحقونة (122) و لدى المرضى الذين يعانون فرط درقية غير المرتبط بخلل مناعي يستعمل الناتج النهائي من فوق الأكسدة كمؤشر لحدوث إجهاد تاكسدى (125) .

وهى توافق النتائج التي تحصلنا عليها من خلال تسجيل ارتفاع في قيمة TBARs اى ارتفاع في قيمة فوق الأكسدة الليبيدية لمجموعة الجرذان المصابة بفرط نشاط الغدة الدرقية التجريبي في كل من الكبد ، القلب و الكلية (52) وهى موافقة لما تم ملاحظته في دراسة سابقة من زيادة فى قيمة MDA فوق الاكسدة الليبيدية عند مجموعة الجرذان المصابة بفرط نشاط الدرقية بقيمة 5.84 ميكرومول/ل مقارنة مع مجموعة الشاهد 2.53ميكرومول/ل و اعطائها اضافات من الفيتامين E عملت على تخفيض قيمة MDA (247) إذ تعرف الهرمونات الدرقية بقدرتها على زيادة استهلاك الأوكسجين و زيادة تكوين جذر الأكسجين المفرد($O^{1\cdot}$) oxygene singulet في القلب و العضلات و نسيج الكبد ، يتعلق مستوى فوق الأكسدة الليبيدية في نسيج القلب بالعمر و حالة الغدة الدرقية لدى الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي من جهة أخرى أن تجمع جذر الأكسجين superoxide anion $O_2^{\cdot}$ يثبط نشاط إنزيم الكتلاز و يسمح بتكدس H_2O_2 (118) من هنا ترفع حالة فرط الدرقية من معدل الاكسدة الليبيدية فى جميع الانسجة ، كما تؤدى الى خفض تركيز انزيم الكتلاز فى الاعضاء اللمفاوية و يخفض GPx فى العضلات (248) سجلت زيادة في قيمة TBARs في مصل مرضى يعانون من داء غريفز مع ارتفاع

تركيز الجذور الحرة الوسيطة المسببة لأكسدة البروتينات مع انخفاض لتركيز مجاميع الثيول Thiol في المصل و حلالات الكريات الدموية الحمراء (125) .

و أظهرت النتائج التي تحصلنا عليها في هذه الدراسة قدرة مستخلص ***S. officinalis*** على خفض قيمة مؤشر فوق الأكسدة الليبيدية في جميع الأعضاء المدروسة و قدرة مستخلص ***P. samia*** على وقاية كل من الكبد و القلب من فوق الأكسدة الليبيدية من خلال خفض مؤشر TBARs و ذلك لغنى المستخلصين بالمركبات عديدة الفينول التي تاسر الجذور الحرة و تحمى الأحماض الدهنية من تفاعلات فوق الأكسدة الليبيدية .

وتوافق هذه النتائج ابحاث سابقة تنخفض فيها قيمة TBARs و البروتينات المؤكسدة لدى الأشخاص المصابين بفرط الدرقية و الذين و الذين استعادو ا الحالة الطبيعية (Euthyroid) باستعمال أدوية كابحة لنشاط الغدة الدرقية(125) و استعمال الفيتامين E كاضافات يخفض من قيمةTBARs (121).

الجلوتاثيون GSH هو ثلاثى ببتيد يعد من اهم مضادات التاكسد الذائبة فى الخلية (122) إذ يخلق انطلاقا من ثلاث احماض امينية glutamat و cysteine و glycine مع مرحلتين فى الكرية الدموية الحمراء و هذا التخليق يتطلب طاقة ، التى تزداد فى حالة فرط نشاط الغدة الدرقية (113). هذا و يقوم انزيم الـــ GPx بارجاع H_2O_2 مرفوقا باكسدة جزيئتين GSH الىGSSG و انزيم GR يقوم بتجديد GSH بتدخل NADPH الناتج عن حلقة البنتوزات ، من هنا يكون تركيزGSH مؤشر دقيق يدل على قدرة الخلية على مقاومة الجذور الحرة ROS. (121) كما ان الخلايا الكبدية غنية جدا بانزيم GST الذى يهدم الادوية بمساعدة GSH ، وبما ان رسكلة الـــ GSH المستهلك يتطلب تدخل الـــ NADPH ، اذا فان مستوى الـــ GSH الخلوى و تخليقه يمثل عامل محدد لاستهلاك H_2O_2 من قبل الكتلاز (121) كما يدخل انزيم GST فى ميتابوليزم الـــ L-thyroxine لذلك يرتفع كميته و كذلك زيادة عرض بروتيناته (122) كما و ان خفض نشاط الـــ GPX و GST ، GR فى كبد الحيوانات المصابة بفرط نشاط الغدة الدرقية يقى الحد الادنى للـــ GSH و رسكلته و تراكم GSSG يمكن ان يؤدى الى تعديلات بروتينية نتيجة تداخلها مع مجموعة الـــ SH (121) و لـــ GSH عدة نشاطات بيولوجية منها تعديل الجذور الحرة الاكسيجينية ، ازالة سمية الادوية ،و سمية peroxides المتحرر من السلسلة التنفسية و

hydroperoxide ، وبالتالي يحمى الليبيدات من فوق الاكسدة (118) و يساعد في تحول T4 إلى T3 لذا يتم نقله من الكبد إلى الدم و ذلك لتلبية الطلب على GSH لرفع الميتابوليزم المحيطي وبالتالي تحول T4 إلى T3 (121) و انخفاض كمية GSH فى كبد مجموعة الجرذان المصابة بفرط نشاط الغدة الدرقية يدل على استهلاكها فى الاجهاد التاكسدى مرتبطة مع زيادة نشاط الـــ GPx (118).

وهذا ما اتضح في النتائج المتحصل عليها في دراستنا الحالية ،حيث تم تسجيل انخفاض في قيمة الـــ GSH عند الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي في كل من الكبد و القلب و الكلية ،و يسهل القول انه عند زيادة نشاط الهرمونات ،يزداد تخليق GSH، لكن مع زيادة تخليقه يزداد معه استهلاكه فى تفاعلات ازالة السمية للجذور الحرة ، و تكون نسبة الاستهلاك تفوق معدل البناء لذلك ينخفض لدى حالات فرط الدرقية و عند استعمال الادوية الكابحة لافرازات الغدة الدرقية يعود مستويات GSH فى الدم الى الارتفاع ذلك راجع الى نقص الاستهلاكه لانخفاض الاجهاد التاكسدى (انخفاض الجذور الحرة فى الوسط) (113)

كما وجد في دراسات سابقة ان T3 يخفض من GSH الميتوكندريا ذلك بزيادته نظرا لاستهلاك الاوكسجين و بالتالى زيادة انتاج الجذور الحرة الاكسيجينية (239) وان تكون كمية GSH منخفضة فى دم مرضى فرط الدرقية مقارنة مع الشخص السليم ثم تعرف مستويات ارتفاعا معنوى بعد تلقى العلاج بالادوية المضادة للدرقية PTU (113)ايضا لوحظ انخفاض كمية GSH المرجع فى قلب الحيوان بنسبة 46% و 21% للـــ GSHالكلى كما ان النسبة بين GSSG :GSH تنخفض بـــ 82% دليل على حدوث إجهاد تاكسدى في myocardium لدى الجرذان المعاملة بـــ 12 mg/l في ماء الشرب (122) و هذه الاخيرة موافقة لما تحصلنا عليه من نتائج فيما يخص تركيز الـــ GSH في نسيج القلب مما يعزز فكرة حدوث إجهاد تاكسدى في القلب وباقى الأعضاء و استنزاف الـــ GSH في تعديل الجذور الحرة ،وميتابوليزم الـــ L- thyroxine .

كما سجل في دراسات سابقة ارتفاع GSSG و نسبة GSH : GSSG فى المتوكندريا فى حالات فرط الدرقية يدل ذلك على تدخل هرمونات الدرقية فى احداث تهلكة الليبيدات و ADN الميتوكندرى و استعمال PTU يخفض من هذا التلف او التهلكة ، كما ترجع GSH الى مستوياتها الطبيعية عند استعمال methemazole 0.04 % فى ماء الشرب لمدة 15 يوم (239).

والنتائج التي تحصلنا عليها اظهرت قدرة مستخلص *S.officinalis* على الرفع من كمية GSH في نسيج الكبد لمجموعتي الجرذان المعاملة بالمستخلص وحده وكذلك مجموعة الجرذان المعاملة بـــ L-thyroxine والمستخلص ،وكدلك ارتفاع كميته في الكلية و القلب لدى مجموعة الجرذان المصابة بفرط الدرقية التجريبي و المعاملة بمستخلص *S.officinalis* و *P.samia* على التوالى .ويرجع ذلك اما إلى زيادة تخليقه الكبدي أو إلى نقص استعماله المحيطى (239).

و تتفق النتائج التي تحصلنا عليها مع دراسات سابقة كستعمال ال فيتامين E الذي يرفع من مستوى GSH وGPx في حلالات الكريات الدموية الحمراء عند مجموعة الجرذان المصابة بفرط نشاط الغدة الدرقية التجريبي و التي تأخذ جرعة 500 mg/kg من الفيتامين E في اليوم 1- 4- 7 -11 -14 -18 -21 -24 علما أن غشاء الكرية الدموية الحمراء غير نفوذ للــ GSH، وكنتيجة للتركيز المرتفع للهرمونات الدرقية و حالة الإجهاد التاكسدى التي تفقد الغشاء السيتوبلازمى خواصه نتيجة تفاعلات فوق الأكسدة الليبيدية مما يسمح للــGSH بالدخول هذا و يرفع الفيتامين E من تركيز GSH ربما ليس بزيادة تخليقه لكن بتخفيض استنزافه من خلال استعمال الفيتامين E لإزاحة الجذور الحرة في السوائل البيولوجية بدلا من GSH (121).

وبما ان مستوى GSH عرف عموماارتفاعا معنويا تحت تأثير المستخلصات النباتية في كل من القلب و الكبد والكلية فاننا نقترح ان يكون لها تأثير مباشر في تعديل الإنزيمات المخلقة للــ GSH أو من خلال حماية الــ GSH من الاستنزاف في النظام المرجع للــ GSH إلى GSSG أو من خلال تخفيض من تركيز الهرمونات الدرقية التي تستهلك الــ GSH فى تحولها من T4 إلى T3. و تبعا للنتائج التي تحصلنا عليها من خلال تقدير كمية المركبات الفينولية و الفلافونويدات في المستخلصين النباتيين التي ربما يعول عليها في وقاية GSH من الاستنزاف من خلال قدرة الفلافونويدات على منح بروتونات الهيدروجين في تفاعلات تعديل الجذور الحرة


الخلاصة و الاستنتاجات

الخلاصة و الاستنتاجات

الغدة الدرقية و إفرازاتها غير ضرورية للحياة غير أنها ضرورية للتطور الطبيعي البدني و العقلي حيث يبدأ إفرازها في الشهر الثالث من المرحلة الجنينية ويستمر مدى الحياة ،يعتمد تخليق الهرمونات الدرقية T3وT4 على كمية اليود المأخوذة من الغذاء .

إن التأثير الاساسى لهرمونات الغدة الدرقية يكمن في الزيادة من مستوى الاستقلاب القاعدي و مراقبة هرمون النمو و التطور ويؤدى العوز في تخليق و إفراز الهرمونات الدرقية إلى تأخر النمو و انخفاض الخصوبة ،إذ تؤدى الى زيادة الوزن و زيادة تنسج الغدة مسببة ما يسمى بـــ Goiter الذي يصيب ليس بأقل من 5% من نسمة العالم ، مصحوبة باضطرابا ت أخرى تكون اكبر مشكل صحي في العالم وبخاصة الدول النامية .

عرفت الهرمونات الدرقية بقدرتها على رفع من مستوى استهلاك الأكسجين و زيادة نشاط الميتوكندريا في الأنسجة المستهدفة مما يعزز من خطر التعرض لحالات الإجهاد التاكسدى المسبب للعديد التعقيدات الناجمة عن اضطرابات الجهاز المناعي الدفاعي المصاحب لحالات فرط نشاط الغدة الدرقية . و بما أن العديد من الفلافونويدات و الأحماض الفينولية تؤثر على الغدة الدرقية و إفرازاتها كما تساهم في الوقاية من الإجهاد التاكسدى . كما استعملت خلاصات لنباتات طبية جزائرية في الطب التقليدي لعلاج اضطرابات الغدة الدرقية دون الاستناد إلى اى بحث أو دراسة علمية .

ومن هنا كان المنطلق لبحثنا هذا هو دراسة تأثير المستخلص الميثانولى لكل من النبتتين الطبيتين الجزائريتين *S. officinalis* و *P. samia* على الغدة الدرقية و الجهاز الدفاعي المضاد للتأكسد في كل من الكبد و القلب و الكلية لدى الجرذان العادية wistar albino و الجرذان المصابة بحالة فرط نشاط الغدة الدرقية التجريبي .

لقد قمنا بحث على حدوث حالة فرط الدرقية التجريبي من خلال حقن الجرذان بجرعة 0.3 ملغ/ كلغ تحت الصفاق لمدة 3 أسابيع متتالية لمادة L-thyroxine ، وكعلاج استخدمنا المستخلص الميثانولى للنبتتين عن طريق الفم بجرعة 200 ملغ/ كلغ لمدة 3 أسابيع ، وقيست أوزان الجرذان و أوزان الغدة الدرقية و الأعضاء الأخرى كالكبد و القلب و الكلية و دراسة

هيستوباتولوجية للغدة الدرقية و مؤشرات البيوكميائية الخاصة بوظيفة الغدة الدرقية و بعض الأعضاء ذات العلاقة و كذا النظام الدفاعي المضاد للتأكسد .

ويمكن حصر اهم النتائج التي تحصلنا عليها في النقاط الاتية :

- أظهرت النتائج التجريبية في هذه الدراسة بان كل من المستخلصين *S. officinalis;* و *P. samia* له نشاط مضاد للتأكسد و قدرة على اقتناص الجذور الحرة بكفاءة عالية .
- سجلنا انخفاضا ملحوظا في الأوزان المطلقة و الأوزان النسبية للغدة الدرقية و الكبد و القلب و الكلية للجرذان المعاملة بمادة L-thyroxine مما يؤكد إصابة هذه الجرذان بحالة فرط الدرقية التجريبي
- أظهرت النتائج المخبرية الخاص بتركيز الهرمونات الدرقية و انخفاضا ملحوظا لدى الجرذان المعاملة بمستخلص *P. samia* مما يبرز قدرة هذا المستخلص على خفض تركيز الهرمونات الدرقية دون التأثير على وظيفة الغدة الدرقية المفرزة لها .
- أما مستخلص *S. officinalis* سجلنا قدرته على الرفع من تراكيز الهرمونات الدرقية مع عدم تسجيل اى فرق معنوي في وزن الغدة لدى الجرذان الشاهدة .
- سجلت النتائج قدرة كل من النبتتين *S. officinalis* و *P. samia* على الخفض من وزن الغدة الدرقية لدى الجرذان المصابة بحالة فرط نشاط الغدة التجريبي مما يدل على نشاطها المضاد الدراق Antigoitrogenes .
- أما في ما يخص حالة الجهاز الدفاعي المضاد للتأكسد فبينت النتائج قدرة كل من المستخلصين النباتيين على الخفض من قيمة فوق الأكسدة الليبيدية في كل من الكبد و القلب زيادة على ذلك قدرة مستخلص *Salvia officinalis* على خفض TBARs في الكلية.
- كما سجلنا قدرة مستخلصي *S. officinalis* و *P. samia* على زيادة من نشاط إنزيم الكتلاز الكليوى كذلك زيادة نشاطه في الكبد بالنسبة للجرذان المعاملة بمستخلص *P.samia فقط .*
- في الأخير و نظرا للنتائج الايجابي ة المتحصل عليها فيما يخص النشاط المضاد للتأكسد و التأثيرات المسجلة على الغدة الدرقية بجدر توسيع و تكثيف الأبحاث لمعرفة المكونات الكيمائية المسؤولة عن هذه التأثيرات لاستبدال العلاجات الطبية الحالية بأخرى طبيعية ليست لها تأثيرات جانبية و بالتالي تحد من الآثار الجانبية للفرط الدرقي و القصور الدرقي .

المراجع

(1) ***Wartofsky, L.; Nostrand, D. V (2006):*** Thyroid Cancer A Comprehensive Guide to Clinical Management Second Edition, Humana Press Inc. 999 Riverview Drive, Suite 208 Totowa, New Jersey 07512: 1-7 .

(2) ***Oertli, D.; Udelsman, R.(2007):*** Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands. Library of Congress Control Number: 2005938803 ,ISBN-10 3-540-29165-2 Springer Berlin Heidelberg NewYork pp 1-131.

(3) ***Brook, C.G.D.; marshall, N.J. (1996) :*** Essential endoxrinology third edition , Black well science Ltd .75-93.

(4) ***Keele, C. A.; Neil, E.; Joels, A.(1982):*** Samson wright's applied physiology .threteenth edition .Oxford university press new yourk 537-555.

(5) ***Tortora, G.J.; Anazgnostakos, N.P.;(1984) :*** principal of anatomy and physiologicy .Happer & ROW PIBLISHERS ,NEW YORK, 412-415.

(6) ***Guyton, A.c.; Hall, J.E. (1996) :*** Text book of medical physiology .Ninth editionb , W.B.Sander company ., 945-956.

(7) ***Craig, C.R.; Stitzel, R.E. (1982):*** Modern pharmacology , second edition , Little, brown and compang boston/Toronto 1075.

(8) ***Brook, C.G.D.; Marchell, N.J.; (1996) :*** essenciell endocrinology third edition Black Well science., 75-93.

(9) ***Berne, MR..;. Levy, M. N.(1988) :*** Physiology, second Edition , The C. V. Mosby company louis. Washington,C.D Ton Ton.,932-949.

(10) ***Ahmed, O.M.; El-Gareib, A.W.; El-bacry, A.M.; Atawab, S.M.; Ahmed, R.G. (2007):*** thyroid hiormones states abd brain development interactions .Int. J. Devi Neuroscience 26: 147-209.

(11) ***Ross McDougall, I.; Berry, G. J.(2006):*** Management of Thyroid Cancer and Related Nodular Disease. Chapter 2 :Thyroid Anatomy and Physiology Library of Congress Control Number: 2005925192 ISBN-10: 1-85233-965-9 e-ISBN 1-85228-006-0 pp22-49.

(12) ***Torres, J.L.; Joh, P.N.; Rosazza.(2001) :*** Reaction of p-caumaric acid with nitric : product isolation and mechanism studies , J.Agric.Food chem., 49.(3) :1486-92.

(13) ***Ferreira, A. C. F. D.; Rosenthal; Carvalho ,D. P. (1999):*** Thyroid Peroxidase Inhibition by Kalanchoe brasiliensis Aqueous Extract. Food and Chemical Toxicology 38 (2000) 417–421.

(14)***Capen, C.C . (1999) :*** thyroid and parathyroid toxicology in Endocrine and hormonal toxicology .edited by Harvey, PH.W.; Rush, K.C.; Cockburnn, A. new york 33-66.

(15) ***Weitzel, J. M..; Iwen , A. H. Hans, J (2003) :*** Regulation of mitochondrial biogenesis by thyroid hormone. Experimental Physiology 88.1, 121–128.

(16) ***Guyton, A.c.; Hall, J.E. (2001) :***Human physiology and mechanism of disease ,sixth edition .W.B.Saunders Company., 607-615.

(17)***Yen, P.M.(2001):*** Physiological and Molecular Basis of Thyroid Hormone Action. Physiological reviews Vol. 81, No. 3.

(18) ***Mycek, M.J.; Harvery, R.A.; Champe, P.C., Fisher, B.D.; Cooper, M. (2000):*** Pharmacology , 2end edition , lippincott's illustrated reviexs .514. 250-261.

(19) ***Fox, S.L.; (1996):*** human physiology .Fifthedition .Wm. C.Broun publishers .292-295.

(20) ***Venditti, P.; Di Meo, S. (2006):*** Thyroid hormone-induced oxidative stress. thyroid antioxidant Cell. Mol. Life Sci. 63 414–434.

(21) ***Ferna ´ndez, V.; Tapia, G.; Varela , P.; Romanque , P. ; Cartier-Ugarte, D. ; A. Videla, L. (2006) :*** Thyroid hormone-induced oxidative stress in rodents and humans: A comparative view and relation to redox regulation of gene expression. Comparative Biochemistry and Physiology, Part C 142 231 – 239

(22) ***Pillar, T. M.; Joachim Seitz Abt., M. (1997):*** Thyroid hormone and gene expression in the regulation of mitochondrial respiratory function. European Journal of Endocrinology 136 231-239

(23) ***Seven, A.; Seymen, O.; Hatemi, S.; Hatemi, H.; Gfinnur, Y.; Candan, G. (1996):*** Antioxidant status in experimental hyperthyrodism: effect of vitamin E supplementation . Clinica Chimica Acta 256 65-74 .

(24) ***Lo´pez-Torres, M.; Romero, M.; Barja, G. (2000):*** Effect of thyroid hormones on mitochondrial oxygen free radical production and DNA oxidative damage in the rat heart. Molecular and Cellular Endocrinology 168 127–134.

(25) ***Venditti P., Daniele M. C., Masullo P. and Di Meo S. (1999):*** Antioxidant-sensitive triiodothyronine effects on characteris- tics of rat liver mitochondrial population. Cell. Physiol. Biochem. 9: 38–52.

(26) ***Venditti P., Balestrieri M., Di Meo S. and De Leo T. (1997)***: Effect of thyroid state on lipid peroxidation, antioxidant defences and susceptibility to oxidative stress in rat tissues. J. Endocrinol. 155: 151–157

(27) ***Tapia G., Cornejo P., Fernández V. and Videla L. A. (1999):*** Protein oxidation in thyroid hormone-induced liver oxidative stress: relation to lipid peroxidation. Toxicol. Lett. 106: 209–214.

(28) ***Huh K., Kwon T. H., Kim J. S. and Park J. M. (1998)***: Role of the hepatic xanthine oxidase in thyroid dysfunction: effect of thyroid hormones in oxidative stress in rat liver. Arch. Pharm. Res. 21: 236–249

(29) ***Fernández V., Llesuy S., Solari L., Kipreos K., Videla L. A. and Boveris A. (1988)*** :Chemiluminescent and respiratory responses related to thyroid hormone-induced liver oxidative stress. Free Radic. Res. Commun. 5: 77–84 .

(30) ***Asayama K., Dobashi K., Hayashibe H., Megata Y. and Kato K. (1987):*** Lipid peroxidation and free radical scavengers in thyroid dysfunction in the rat: a possible mechanism of injury to heart and skeletal muscle in hyperthyroidism. Endocrinology 121: 2112–2118.

(31) ***Fernández V., Cornejo P., Tapia G. and Videla L. A. (1997):*** Influence of hyperthyroidism on the activity of liver nitric oxide synthase in the rat. Nitric Oxide 6: 463–468.

(32) ***Fernández V., Barrientos X., Kipreos K., Valenzuela A. and Videla L. A. (1985):*** Superoxide radical generation, NADPH oxidase activity and cytochrome P-450 content of rat liver mi crosomal fractions in a experimental hyperthyroid state: relation to lipid peroxidation. Endocrinology 117: 496–501

(33) ***Messarah, M.; Boulakoud, M.S.; Boumendjel, A. ; Abdennour, C. ; El Feki, A. (2006):*** The impact of thyroid activity variations on some oxidizing-stress parameters in rats C. R. Biologies 330 107–112 .

(34) ***Marino, M.; Mccluskey, R.T.(2000):*** invited review Role of thyroglobulin endocytic pathways in the control of thyroid hormone release. Am J Physiol Cell Physiol279: C1295–C1306,

(35)*Hennemann, G.; Docter, R.; Friesema, E.CD.; De gong, M. (2001) :* Plasma Membrane Transport of Thyroid Hormones and Its Role in Thyroid Hormone Metabolism and Bioavailability. Endocrine Reviews 22(4):451–476.

(36) ***Erhard, H. (2007):*** chronobiology in the endocrine system .Advenced Drug Dilevry Reviews 59, 985-1014.

(37) ***Herlant, M.(1978):*** Endocrinologie commparée des vertebras .1 er Edition , Press univercitaire de france 275 : 99-117.

(38) ***Harzard, H. ; Perlemuter, L. ; Jamin, C. ; Simon, D. (1983) :*** Endocrinology , 2 em Edition Mssan, Paris 87-148.

(39) ***Blanquet, P. ; Meyniel, J. ; Croizet, M. ; Moura, M. (1968) :*** hypothalamus et thyroid , Gauthier-villars paris .P24 .

(40) ***colloque d'ondocrinologie*** (1969) : Métabolisme péripherique et transport humoral des hormones thyroidiennes et steroides .massan paris .P 14-57.

(41) ***Tepperman, J. (1969) :*** Physiologie endocrine et métabolique , massan paris .p 74-93.

(42) ***Baulieu, E.E. ; Corvol, P. ; Desbuquois, B. ; Frechet, P. ; Hanoune, J. ; Jard, S. ; Labrie, E. ; lisstkt, S. ; Ménard, J. ; Miloyron, E. ; Royer, P. (1978) :*** hormones . Hermann, 293 rue le courbe, 75015 paris .P153-187.

(43) ***Favier, A.(2003) :*** Mécanismes biochimiques Le stress oxydant Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. l'actualité chimique 108.

(44) ***Kehrer, J.P.(1993):*** Free radicals as mediators of tissue injury and disease .criticazl reviews in toxicology . 23 (1):21-48.

(45) ***Pignolo, R.; Forciea, M. A.; Johnson, J. C.(2008):*** Oxidative Stress in Aging Stress in From Model Systems to Human Diseases. Humana Press, a part of Springer Science + Business Media, LLC.

(46) ***Andreyev, A. Yu.; Kushnareva, Yu. E.; Starkov, Biochemistry A. A.(2005):*** Mitochondrial Metabolism of Reactive Oxygen Species.), Vol. 70, No. 2, 2005, pp. 200-214. Translated from Biokhimiya, Vol. 70, No. 2, , pp. 246-264.

(47) ***Bourassa, M.G.; Tardif, J.C.(2006):*** Antioxidant and cardiovascular disease . Chapter 8 :Antioxidant ntrients and antioxidand nutrient rich fooods againt cornary heart disease Library of Congress Control Number: 2005933858 ISBN-13: 978-0387-29552-7 .

(48) ***Beckman, K.B.; Ames, B. (1998):*** The Free Radical Theory of Aging Matures. Physiological reviews Vol. 78, No. 2, 78: 474-581.

(49) ***Rees, M.D.; Kennett, E.C.; Whitelok, J.M.; Davies, M.J. (2008):*** Oxidative damage to extracellular matrix and its role in human pathologies .Free radical biology & medicine 44:1973-2001.

(50) ***Halliwell, B.(2006)***: Phagocyte-derived reactive species: salvation or suicide? Review TRENDS in Biochemical Sciences Vol.31 No.9.510-515.

(51) ***Halliwell, B.***; **Aruoma, O.I. (1991):** DNA damage by oxygen-derived species Its mechanism and measurement in mammalian systems .Federation of European biochemical volume 281.nuber 1,2,9-19.

(52) ***Halliwell, B. (1994):*** Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence .The langet, vol 344.721-723.

(53) Halliwell, B. (2002): Effect of diet on cancer development : Is oxidative DNadamage a biomarker. Free Radical Biology & Medicine, Vol. 32, No. 10, pp. 968–974 .

(54) ***Halliwell, B. (2003):*** Hypothesis Oxidative stress in cell culture: an under-appreciated problem?. FEBS 27106 FEBS Letters 540 3-6.

(55) ***Halliwell, B.; Gutteridgeb, J. M.C.(1992):*** Biologically relevant metal ion-dependent An update . FEBS 11207. Volume 307, number 1, 108-112 .

(56) ***Darley-Usmar, V.; Wiseman, H.; Halliwell, B.(1995) :*** Nitric oxide and oxygen radicals : a question of balance. FEBS 15836 FEBS Letters 369 .131-135 .

(57) ***Barouki, R. (2006) :*** Stress oxydant et vieillissement. Médecine /sciences 22, 266-72.

(58) ***Gueye, P. M.(2007):*** Phénotypes majeurs de l'haptoglobine humaine et stress oxydant induit par l'hémoglobine extra-érythrocytaire sur le globule rouge . Thèse Pour obtenir le grade de Docteur de l'Université Louis Pasteur . Institut Gilbert Laustriat UMR CNRS 7175-LC1 – Faculté de Pharmacie .1-51.

(59) ***Halliwell, B. (209):*** The wanderings of a free radical. Free Radical Biology & Medicine 46 :531–542.

(60) ***Goudable, J. ; Favier, A. (1997):*** Radicaux libres oxygénés et antioxydants. Nutr Clin Mdtabol ; 11:115-20.

(61) ***Fontaine, E.(2009) :*** Production et elimination des radicaux libres oxygenes . parentérale, département de médecine aiguë spécialisée, Hôpital Albert Michallon, BP 217, 38043 Grenoble cedex 9.

(62) ***Heistad, D.D. (2005):*** Oxidative Stress and Vascular Disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol.;26:689-695.

(63) ***Vincent, A.M.; Russeli, J.R.; Low, PH.; Feldman, E.L.(2004):*** Oxidative Stress in the Pathogenesis of Diabetic Neuropathy. Endocrine Reviews 25(4):612–628.

(64) ***Ducros, V. ; Favier, A. (2004) :*** Métabolisme du sélénium Selenium metabolism. EMC-Endocrinologie 19–28.

(65) ***Allergan, Inc., Irvine, (2005):*** Antioxidant backgrounder .CA 92612. ™ Marks owned by Allergan, Inc.

(66)***Best, B. (2002):*** General antioxidant actions..Tha chemistry and biochemistry of free radicals-and antioxidant enzymes.11

(**67)** ***ininger-Favier, I.(2000) :*** Le Stress oxydant.. Maître des Conférences des Universités . Laboratoire de Biologie du stress Oxydant. Faculté de Pharmacie. Grenoble.

(68) ***Crabtree, D.V.; Adler, A.J. (1997):*** Is B-carotene an antioxidant .medical hypotheses 48: 183-187.

(69) ***Rietjens, I.M.C.M.; Boersma, M.G.; de Haan, L.; Spenkelink, S.; Awad, H.; Cnubben, N.H.P.; van Zanden, J.J.; van der Woude, H.; Alink, J.H***; ***Koeman, J.H. (2002):*** The pro-oxidant chemistry of the natural antioxidants vitamin C, vitamin E, carotenoids and flavonoids. Environmental Toxicology and Pharmacology 11: 321–333.

(70) ***Surai, P. F.; Spinnler Benadé, A.J.; Speake, B.K.(2007):*** Natural Antioxidants in Land- and Marine-Based Wild-Type Food Risk Reduction. From: Wild-Type Food in Health Promotion and Disease Prevention Edited by: F. De Meester and R. R. Watson. Humana Press Inc., Totowa, NJ.357-375.

(71) ***Mathiesen, L. (1996):*** C-Methylated dihydrochalcones and chalcones from the fruits of Myrica gale L. : antioxidant, radical scavenging and uncoupling activities .school of pharmacy, department of pharmacology , university of Oslo .these 1-37.

(72) ***Gutman, J.(2001):*** Glutathione aide essentielle a une bonne santé . Gutman & Schettini Inc., . Montréal, Canada. 1-11.

(73) ***Droy-Lefaix, M.T. ; Ferradini, C. ; Gardes-Albert, M. (2001) :*** Les radicaux libres en 10questions .Institut de produits de synthese et d'extraction naturelle 75015 paris 47 :10-95.

(74) ***Machlin, L.J.; Bendich, A. (1987):*** Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients. Clinical Nutrition, Hoffmann-La Roche Inc.,Nutley, New Jersey 07110, USA; P 441-445.

(75) ***Burak Çimen, M.Y.(2008):*** Free radical metabolism in human erythrocytes. Clinica Chimica Acta 390 :1–11.

(76) ***Halliwell, B.; Clement, M.V.; Longa, L.H.(2000):*** Hydrogen peroxide in the human body .FEBS Letters 486 :10-13.

(77) ***Beaudeux, J.-L. ; Delattre, J. ; Therond, P. ; Bonnefont-Rousselot, D. ; Legrand, A. ; Peynet, J. (2006) :*** Le stress oxydant, composante physiopathologique de l'athérosclérose Oxidative stress in the atherosclerotic process. Immuno-analyse & Biologie spécialisée 21: 144–150.

(78) ***Pleasure, D.E.; Markesbery, W.R.(1999):*** The Role of Oxidative Stress in Alzheimer Disease . American Medical Association.vol,56: 1449-1452.

(79) ***Younes, M. (1999):*** Free Radicals and Reactive Oxygen Species .Chapter 5 International Programme on Chemical Safety, World Health Organization, Geneva, Switzerland-Academic.Press.112-125.

(80) ***Pryor, W. A.; Houk, K.N.; Foote, Ch.S.; . Fukuto,J.M.; Ignarro,L.J.; Squadrito, G.L.; Davies, K.J.A. (2006):*** Free radical biology and medicine: it's a gas, man! Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 291: R491–R511.

(81) ***Cioffia, G.; Bader, A.; Malafronte, A.; Dal Piaz, F.; De Tommasi, N. (2008) :*** Secondary metabolites from the aerial parts of Salvia palaestina Bentham. Phytochemistry 69 1005–1012.

(82) ***Kenjeric, D.; Mandic, M.L.; Primorac, L. F. (2008):*** Analytical Methods Flavonoid pattern of sage (Salvia officinalis L.) unifloral honey . Food Chemistry xxx xxx–xxx.

(83) ***Eidi, M.; Eidi, A.; Zamanizadeh, H. (2005):*** Effect of Salvia officinalis L. leaves on serum glucose and insulin in healthy and streptozotocin-induced diabetic rats . Journal of Ethnopharmacology 100 310–313.

(84) ***Hormann, J.; Rédei, D.; Mathé, I.; Bluden, G. (2003):*** Phenylpropanoid glycosides and diterpenoids from salvia officinalis .biochemical systematics and ecology 31.427-429.

(85) ***Venthermans, T.A.; roth, B.L.(2006):*** Salvinorin A from naturell product to human therapeutics ; Meculae in ventions vol 6, Issue.5 .

(86) ***Durling, N.A.; Catchpole, O.J.; Grey, G.B.; Webby, R.F.; Mitchell, K.A.; Foo, L.Y.; Perry, N.B. (2007):*** Extraction of phenolics and essential oil from dried sage (Salvia officinalis) using ethanol–water mixtures. Food Chemistry 101 1417–1424.

(87) ***Lima, C.F.; Andrad, P.B.; Seabra, R.M.; Fernandes-Ferreira, M.; Pereira-Wilson, C.(2005):*** The drinking of salvia officinalis infusion improves liver antioxidant status in mice and rats .Journal of Ethnopharmacology 97: 383-389.

(88) ***Bors, W.; Michel, CH.; Stettmaieer, K.; Lu, Y.; Foo, L.Y. (2004):*** Antioxidant mechanisms of polyohenolic caffeic acid oligomers, constituents of salvia officinalis .Biol Res37:301-311.

(89) ***Cheng-Hai, L.; Ping, L.; Yi-yang, H.; Lie-meng, X.; Yin-zin, T.; Zhen-nan, W.; Cheng, L.(2000):*** Effect of salvianolic ac id –A on rat hepatic cell proliferation and collagen production in culture .Acta pharmacologia Sinica 21 (8) 673-768.

(90) ***Lima, C.F.; Valentao,P.C.R.; Andrade, P. B.; Seabra, R.M. ; Fernandes-Ferreira, M. ; Pereira-Wilson, C . (2007) :*** Water and methanolic extracts of Salvia officinalis protect HepG2 cells from t-BHP induced oxidative damage. Chemico-Biological Interactions 167 107–115.

(91) ***Schnitzler, P.; Nolkemper, S.; Stintzingc, F.C.; Reichlingb, J. (2008):*** Comparative in vitro study on the anti-herpetic effect of phytochemically characterized aqueous and ethanolic extracts of Salvia officinalis grown at two different locations. Phytomedicine 15 62–70.

(92) ***Grzegorczyk, L.I.; Matkowski, A.; Wysokin´ska, H. (2007):*** Antioxidant activity of extracts from in vitro cultures of Salvia officinalis .Food Chemistry 104 536–541.

(93) ***AminT, A.; Hamza, A.A. (2005):*** Hepatoprotective effects of Hibiscus, Rosmarinus and Salvia on azathioprine-induced toxicity in rats. Life Sciences 77 266–278.

(94) ***Lima, C.F.; Carvalho F. ; Fernandes, E. ; Bastos, M.L. ; Santos-Gomes, P.C. ; Fernandes-Ferreira, M. ; Pereira-Wilson , C. (2004):*** Evaluation of toxic/protective effects of the essential oil of Salvia officinalis on freshly isolated rat hepatocytes ;Toxicology in Vitro 18 457–465.

(95) ***Santos-Gomes, P C.; Seabra, R.; Andrade, P.B. ; Fernandes- Ferreira, M. (2002):*** Phenolic antioxidant compounds produced by in vitro shoots of sage(Salvia officinalis L.); Plant Science 162: 981-987 .

(96) ***Liua, J.R.; Chenb, G.F.; ui-ung Shihb, H.N.; Kuob, P.C. (2008):*** Enhanced antioxidant bioactivity of Salvia miltiorrhiza (Danshen) products prepared using nanotechnology; Phytomedicine 15 23–30.

(97) ***Kotan, R.; Kordali, S.; Cakir, A.; Kesdek, M .; Kaya, Y.; Kilic, H. (2008):*** Antimicrobial and insecticidal activities of essential oil isolated from Turkish Salvia hydrangea DC. ex Benth.; Biochemical Systematics and Ecology1e9 .

(98) ***Tepe, B. (2008):*** Antioxidant potentials and rosmarinic acid levels of the methanolic extracts of Salvia virgata (Jacq), Salvia staminea (Montbret & Aucher ex Bentham) and Salvia verbenaca (L.) from Turkey ; Bioresource Technology 99 1584–1588.

(99) ***Tela Botanica, (2002) :*** Base de Données Nomenclaturale de la Flore de France par Benoît Bock BDNFF v4.02.

(100) ***Arvigo, Rosita. (1993):*** Hundred healing herbs of Belize. Lotus Press/Twin lakes WI 53181, USA. ISBN No. 0-914955-13-6.

(101) ***Baïracli Levy, Juliette de (1991):*** The illustrated herbal handbook for everyone. 4th edition. Faber and Faber. ISBN No. 0-571-16099-9.

(102) ***Arvigo, R. (1993):*** Hundred healing herbs of Belize. Lotus Press/Twin lakes WI 53181, USA. ISBN No. 0-914955-13-6

(103) ***Baïracli Levy, Juliette de (1991):*** The illustrated herbal handbook for everyone. 4th edition. Faber and Faber. ISBN No. 0-571-16099-9.

(104) ***KÖrle, J.; Spanka, M.; Hescha, R.D.(1998):*** Flavonoid effect on transport , metabolism and action of throid hormones .in: plant flavonoid in biology and medicine 11:biochemical, cellular and medicinal properties , edited by Cody ,V.; Middleton , E.; Harbone , J.B.Beretz , A. New york :liss.,323-340.

(105) ***Gaitan, E.; Lindsay, R.H.; Reichert, R.D.; Ingbar, S.H.; Cookcy, C.; Legan, J.; medrech, E.F.; Hill, J.; Kubotta, K.(1989):*** Antithyroid and antigoitrogenic effect of Millet: rol of c-glycosylfavones .J. Clin. Endocrinol . Metab., 68:707-714.

(106) ***Sakagami, H.; Satoh, K.(1997):*** Prooxidant action of two antioxidant :ascorbic acid and gallic acid .anticancer.Res.,17:221-224.

(107) ***Yilmaz, S.; Ozan, S.; Benzer, F.; Canatan, H.(2003) :*** Oxidative damage and antioxidant enzyme activities in experimental hypothyroidism .Cell. Biochem. Funct.21(4):325-329.

(108) ***Gaitan, E.(1990):*** Goitrogen in food and water .annu.rev. nutr., 1:21-30.

(109) ***Seven, A.; Seymen, H.; Ygit, G.; Candan, G.(1995):*** Lipid peroxidation and vitamin E supplementation in experimental hyperthyroid state .Tr. J. Med. Sci., 25:257-9.

(110) ***Singel, P.K.; Khaper, N.; Palace, V.; Kumar, D.(1998):*** The role of stress in the genesis oh hert disease. Cardiovas.Res.,40:426-32

(111) ***Deher, D.; Junod, A.F.(1996):*** Role of oxygen free redical in cancer development .Eur. J. cancer, 32A: 30-8.

(112) ***Seweryneks, J.; Wictorska, J.; Nowak, D.; Lewinski, A (2000):*** Methimazole protaction against oxidative stress undeced hyperthyroidism in graves disease .endocrine regulation s. Vol. 34, 83 ñ 89.

(113) ***Adali, M .; Nal-erden, I .; Akalin, A.; Belgin, E .(1999):*** Effects of Propylthiouracil, Propranolol, and Vitamin E on Lipid Peroxidation and Antioxidant Status in Hyperthyroid Patients . Clinical Biochemistry, Vol. 32, No. 5, 363–367.

(114) ***Baltaci, A. K.; Oztekin, E.; Aydin, L.; Sivrikaya, A. (2007) :*** Melatonin prevents oxidant damage in various tissues of rats with hyperthyroidism . Life Sciences 79 (2006) 311–315.

(115) ***Venditti, P. ; De Rosa, R. ; and Di meo, S. (2003) :*** Effect of thyroid state on susceptibility tooxidants and swilling of mitochondria from rat tissues . Free Radical Biology & Medicine, Vol. 35, No. 5, pp. 485–494 .

(116) ***Pamplona, R.; Porteroot, M.; Rutz, C.; Bellimunt, M.; Requena, J.; Thorp, S.; Baynes, J.; Aromero, M.; Lopeztorres, M. and Barja, G. (1999):*** thyroid status modulates glycoxidative and lipoxidative modification of tissues proteins . Free Radical Biology & Medicine, Vol. 27, Nos. 7/8, pp. 901–910.

(117) ***Gerenova, J.; Gadjeva, V. (2007):*** Oxidative stress and antioxidant enzyme activities in patients with Hashimoto's thyroiditis . Comp Clin Pathol 16:259–264.

(118) ***Messarah , M.; Boulakoud, M.S.; Boumendjel ,A.; El Feki, A. (2007):*** The impact of thyroid activity variations on some oxidizing-stress parameters in rats Animal biology and pathology / Biologie et pathologie animals . C. R. Biologies 330 107–112

(119) ***Venditti, P.; De Leo, T . ; Di Meo, S. (1998):*** Antioxidant-sensitive shortening of ventricular action potential in hyperthyroid rats is independent of lipid peroxidation . Molecular and Cellular Endocrinology 142 15–23

(120) ***Ebbesson, L. O. E.; Björnsson, B. Th.; Stefansson, S.O.and Ekström, P. (1998):*** Propylthiouracil-induced hypothyroidism in coho salmon, Oncorhynchus kisutch: effects on plasma total thyroxine, total triiodothyronine, free thyroxine, and growth hormone . Fish Physiology and Biochemistry 19: 305–313.

(121) ***Chattopadhyay, S.; Sahoo, D.K.; Subudhi, U.; Chainy, G.B.N. (2007):*** Differential expression profiles of antioxidant enzymes and glutathione redox status in hyperthyroid rats: A temporal analysis. Comparative Biochemistry and Physiology, Part C 146 383–391.

(122) ***Araujo, A.S.R.; Ribeiro , M.F.M.; Enzveiler , A.; Schenkel, P.; Fernandes, T.R.G.; Partata W.A.; Irigoyen, M.C.; Llesuy, S.; Bell ´ o-Klein, A. (2006):*** Myocardial antioxidant enzyme activities and concentration and glutathione metabolism in experimental hyperthyroidism Molecular and Cellular Endocrinology 249 133–139 .

(123) ***brzezinka-slebodzinska, E. (2005):*** effect of triiodothyronine indiced hyperthyroidism on lipid peroxidation , erythrocyte resistance and Iron-oxidizing antioxidant properties of plasma in the rabbit. Veterinary research communications 29, 661-670.

(124) ***Nanda, N.; Bobbya, Z.; Hamide, A.; Koner, B. S.; Sridhar, M.G. (2007):*** Association between oxidative stress and coronary lipid risk factors in hypothyroid women is independent of body mass index. Metabolism Clinical and Experimental 56 1350–1355.

(125) ***Komosinska-vassev, K; Olczyk, K.; Kucharz, E. J.; Marcisz, C.; Winsz-Szczotka ; Kotulska, A. (2000):*** Free radical activity and antioxidant defense mechanisms in patients with grave's disease during therapy.clinica chimica Acta 300 ,107-117.

(126) ***khelifi-touhami, F.; Taha, R. A.; Badari, O. A.; Lezzar, A .; Hamada, F. M. A. (2003) :*** goitrogenic activity of P-coumaric acid in rats .J biochem molucular toxicology volum 17 ,number 6.

(127) ***Parmar, H. S.; Kar, A. (2007) :*** Atherogenic diet induced diabetes mellitus : involvement of thyroid hormones.European journal of pharmacology 570, 244-248.

(128) ***Divi, R. L.; Chang, H. C.; Deorge, D. R.(1997) :*** Antithyroid Isiflavones from soybean. Biochemical pharmacology , vol.54,pp.1087-1096.

(129) ***Panda, S.; Jafri, M.; Kar, A.; Mehita, B. K. (2008) :*** Thyroid inhibitory , antiperoxidative and hypoglycemic effect of stigmasterol isolated from Butea monosperma. Journal home page fitote-01773; no of page 4.

(130) ***Vonhoff, C.; Baumgartner, A.; Hergger, M.; Kort, B.; Biller, A.; Winterhoff, H. (2005):*** Extract of lycopus europaeus L.reduces cardic signs of hyperthyroidism in rats .Lif sciences 78, 10631070.

(131) ***Panda, S.; Kar, A. (2007):*** Annona squamosa seed extract in the regulation of hyperthyroidism and lipid-peroxidation in mice: possible involvement of quercetin .phytomedicine 14, 799-805 .

(132) ***Rastogi, L.; Godbol, M.M.; Ray, M.; Pradham, S.; Gupta, S. K.; Pandy, S. M. (2006):*** reduction in oxidative stress and cell death explans hypothyroidism induced neuroprotection subsequent to ischemia/reperfusion insult .Experimental Neurology .pp.129-139.

(133) ***Korle, J. (1992):*** The trace components-selenium and flavonoids- affect iodothyronine deiodinases ,thyroid hormone transport and TSH regulation . Max –plank-institu fur experimentalle endocrinology and abteilung klinische endocrinology ,medizinische hochschule hannover & medizinische polikilinik universitat wurzburg. Germany .

(134) ***Aragao, C. N.; Sousa, L. L.; Cabanelas, A.; Oliveira, K.J.; Pasous mora, C. C. (2006)*** :Effect of experimental hypo-and hyperthyroidism on serum adiponectin .metabolism clinical and experimental 56, 6-11.

(135) ***Kawel, K.; Tamai, H.; Mori, T.; Morita, T.; Matsubayachi, S. M.; Katayama, S.; Kuma, K.; Kumajai, L. F.(1993):*** thyroid histology of hyperthyroid graves disease with

undetectable thyrotropin receptor antibodies .journal of clinical endocrinology and metabolism ,vol77,pp 716-719 .

(136) ***Polikar, R.; Burger, A. G.; Scherrer, U.; Nicod, P. (1993):*** the thyroid and the heart . clinical progress series .

(137) ***Lieutachi, P. (1996):*** Le livre des bonnes herbes ,Edition Revisée PP 410-417.

(138) ***Sarkhail, P.; Abdollahi, M.; Shafiee, A. (2003):*** Antinociceptive effect of Phlomis olivieri Benth., Phlomis anisodonta Boiss. and Phlomis persica Boiss. total extracts, Pharmacological Research 48 263–266.

(139) ***Liolios, Ch.; Laouer, H.; Boulaacheb, N.; Gortzi, O.; Chinou, L. (2007):*** Chemical Composition and Antimicrobial Activity of the Essential Oil of Algerian Phlomis bovei De Noé subsp. bovei , Molecules, 12, 772-781

(140) ***Kabouche, A. ; Kabouche, Z. ; Seguin, E. ; Tillequin, F. ; Bruneau, C. (2005)*** : A phenylethanoid glycoside and flavonoids from Phlomis crinita (Cav.) (Lamiaceae), Biochemical Systematics and Ecology 33 813e816.

(141) ***Liu a, Pu. ; Ying, Li Li. ; Qi Niu, Rui . ; Yin a, W. P.; Zeng Zhao, T. (2008):*** Two novel nortriterpenes from the roots of Phlomis umbrosa, Chinese Chemical Letters 19 1228–1230.

(142) ***Vivaces (2007) :*** Pépinière de l'Armalette - Catalogue 1-27.

(143) ***YALCIN, F. N.;ERSŐZ, T.; AKBAY,P.; GALIS, I (2003) :*** Iridoid and Phenylpropanoid Glycosides from Phlomis samia, P. monocephala and P. carica, Turk J Chem27 , 295 – 305.

(144) ***YALCIN, F. N.;ERSŐZ, T.; AKBAY,P.; GALIS, I (2003):*** Phenolic, Megastigmane, Nucleotide, Acetophenon and Monoterpene Glycosides from Phlomis samia and P. carica, Turk J Chem27, 703 -711.

(145) ***Sarkhail, P.; Rahmanipour, S.; Fadyevatan, S.; Mohammadirad, A. ; holamreza Dehghan, G . ; G holamreza, A. ; Shafiee, A. ; Abdollahi, M. (2007):*** Antidiabetic effect of Phlomis anisodonta: Effects on hepatic cells lipid peroxidation and antioxidant enzymes in experimental diabetes, Pharmacological Research 56261–266

(146) ***Sarkhail, P.; GHolamreza, A.; SHafieea,A. (2006):*** C omposition of the essential oil of PHlomis olivieri benth from north of iran . DARU Volume 14, No. 2, 71.

(147) ***Ben Amor, I.; Neffati , A.; Ben Sgaier, M.; Bhouri, W.; ihed Boubaker, J.; Skandrani, I.; Bouhlel, I.; Kilani, S.; Ben Ammar,R.; Chraief, I.; Hammami ,M.; Ghoul,.M.; Chekir-Ghedira,L.; Ghedira , K.; (2008) :*** Antimicrobial Activity of Essential Oils Isolated from Phlomis crinita Cav. ssp. mauritanica Munby, J Am Oil Chem Soc 85:845–849.

(148) ***clal Saracoglua, I.; Varel, M.; Hadab, J.; Hadab, N.; Takedab, T.; Donmezc, A. A.; and Calisa, I.(2003):*** Phenylethanoid Glycosides from Phlomis integrifolia Hub.-Mor. Verlag der Zeitschrift für Naturforschung, Tübingen ·0939-5075/1100-0820 .

(149) ***Demirci, F.; Guven , K.; Demirci, B.; Dadandi, M.Y. ; Baser ,K.H.C. (2008):*** Antibacterial activity of two Phlomis essential oils against food pathogens , Food Control 19 1159–1164.

(150) ***Zhang, Y.; he-hi Wang,. Z. Z. (2008) :*** Comparative analysis of essential oil components of three Phlomis species in Qinling Mountains of China, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis 47 213–217.

(151) ***Demirci., B. ; Toyota,M. ; Demirci, F. ; DadandiK, M. Y. Baser, H. C. (2008):*** Anticandidal pimaradiene diterpene from Phlomis essential oils. C. R. Chimie xx1e10.

(152) ***Marin , P. D.; Veitch, N. C. ; Grayer, R J.; Kite, G .C.; Sokovic, M.; kovic, , P. J. (2007):*** Flavonoids from Phlomis fruticosa (Lamiaceae) growing in Montenegro, Biochemical Systematics and Ecology 35 462-466.

(153) ***Liu , P. ; Takaishi, Y. ; an Duan, H. Qu.(2007):*** Two new phenylethanoid glycosides from the roots of Phlomis umbrosa, Chinese Chemical Letters 18 155–157

(154) ***Celika, S.; Gokturkb R. S. ; Flamini, G.; Cioni, P.L.; Morelli.I (2005):*** Essential oils of Phlomis leucophracta, Phlomis chimerae and Phlomis grandiflora var. grandiflora from Turkey, Biochemical Systematics and Ecology 33 617e623

(156) ***Albaladejo RG, Aparicio A, Silvestre S (2004) :.*** Variation patterns in the Phlomis × composite (Lamiaceae) hybride complex in Iberian Peninsula. Bot J Linn Soc; 145: 97-108.

(157) ***Rechinger KH. (1982):*** Flora Iranica. Graz-Austria: Akademic Druck-u. Verlagsanstalt;; 150: 292-313.

(158) ***Saracoglu I, Kojima K, Harput US, Ogihara Y. (1998) :*** A new phenylethanoid glycoside from Phlomis pungens Willd. var. pungens. Chem Pharm Bull; 46(4): 726-727.

(159) ***Sarkhail P, Abdollahi M, Shafiee A. (2003) :*** Antinociceptive effect of Phlomis olivieri Benth., Phlomis anisodonta Boiss. and Phlomis persica Boiss. total extracts. Pharmacol Res,; 48(3): 263-

(160) ***Katagiri M, Ohtani K, Kasai R, Yamasaki K, Yang CR, Tanaka O. (1994) :*** Diterpenoid glycosyl esters from Phlomis younghusbandii and P. medicinalis roots. Phytochemistry; 35(2): 439-42.

(161) ***Kirmizibekmez H, Montoro P, Piacente S, Pizza C, Doenmez A, Calis I.(2005):*** Identification by HPLC- PAD-MS and quantification by HPLC-PAD of phenylethanoid glycosides of five Phlomis species. Phytochem Anal; 16(1): 1-6.

(162) ***Kyriakopoulo I, Magiatis P, Skaltounis Al, Aligiannis N, Harvala C. Samioside,(2001):*** A new phenylethanoid glycoside with free-radical scavenging and antimicrobial activities from Phlomis samia. J Nat Prod; 64: 1095-1097.

(163) ***Shin TY, Lee JK.(2003):*** Effect of Phlomis umbrosa root on mast cell-dependent immediate-type allergic reactions by anal therapy. Immunopharmacol Immunotoxicol; 25(1): 73-85.

(164) ***Kirmizibekmez H, Calis I, Perozzo R, Brun R, Doenmez AA, Linden A, Rueedi P, Tasdemir D (2004) :*** Inhibiting activities of the secondary metabolites of Phlomis brunneogaleata against parasitic protozoa and plasmodial enoyl-ACP Reductase, a crucial enzyme in fatty acid biosynthesis. Planta Med; 70(8): 711-717.

(165) ***Couldis M, Tanimanidis A, Tzakou O, Chinou IB, Harvala, C.(2000):*** Essential oil of Phlomis lanata growing in Greece: chemical composition and antimicrobial activity. Planta Med; 66: 670- 672.

(166) ***Kamel MS, Mohamed KM, Hassanean HA, Ohtani, K, Kasai R, Yamasaki K.(2000):*** Iridoid and megastigmane glycosides from Phlomis aurea. Phytochemistry; 55: 353-357.

(167)***Aslan A., Güllüce M., Sökmen M., Adigüzel A., Sahin F. and Özkan H. (2006).*** Antioxidant and antimicrobial properties of lichens *Cladonia foliacea, Dermatocarpon miniatum, Everinia divaricata, Everinia prunastri* and *Neofuscella pulla*. *Pharm. Biol.* **44**, 247-252.

(168)***Cuendet M., Hostettmann K. and Potterat O. (1997).*** Iridoid glucosides with free radical scavenging properties from *Fagraea blumei*. *Helvetica Chimica Acta* **80**, 1144-1152.

(169)***Burits M. and Bucar F. (2000).*** Antioxidant activity of Nigella sativa essential oil. Phytotheraphy Research **14**, 323-328.

(170)***Price M.P. and Butler L.G. (1977).*** Rapid visual estimation and spectrophotometric determination of tannin content of sorghum grain. *Journal of Agricultural and Food Chemisty* **25**, 1268-1273.

(171)***Graham H.D. (1992).*** Modified Prussian Blue assay for total phenols. *Journal of* Agricultural and Food Chemitry **40**, 801-805.

(172) ***Bhorun T., Gressier B., Trotin F., Brunete C., Dine T., Vasseur J., Gazin J.C., Pinkas M., Luycky M. and Gazin M. (1996).*** Oxigen species scavenging activity of phenolic extract from howthorn fresh plant organs and pharmaceutical preparation. *Arzneim Forsh / Drug Res.* 1-6.

(173) ***Servais S (2004) :***Alteration mitochondriales et stress oxidant pulmonaire en réponse A L'Ozone, Effets de l'age et d'une supplementation en OMEGA-3; these de doctorat , universitté CLAUDE BERNARD –LYON 1 N° 57.

(174) ***Durackova Z. (2008) :*** Oxidant, antioxidant and oxidative stress ; mitochondrial Medcine.

(175) ***Ester M. S. K (2007)*** **:**dietary flavonoids as protectors frol ascorbate induced oxidative stress in vivo ; Thesis Submitted to the College of Graduate Studies and Research in Partial

Fulfillment of the Requirements for the Degree of Master of Science in the College of Pharmacy and Nutrition University of Saskatchewan Saskatoon .

(176) ***Terao j. (1990)*:** Dietary Flavonoids as Plasma Antioxidants on Lipid Peroxidation Significance of Metabolic Conversion;Antioxidant Food Supplements in Human Health Japan 770-8503,

(177) ***Martin S. , Andriantsitohaina R(2002):*** Mécanismes de la protection cardiaque et vasculaire des polyphénols au niveau de l'endothélium ; Annales de cardiologie et d'angéiologie 51 304–315.

(178*)* Piergiorgio P.; Paolo S.; ITBA C.N.R (1999) : Dietary Flavonoids and Interaction with Physiologic Antioxidants University of Milan.

(179) ***Rice-Evans C. (1999) :*** Screening of Phenolics and Flavonoids for Antioxidant Activity *Guy's, King's St. Thomas'*International Antioxidant Research Centre and School of Biomedical Sciences London SE1 9RT, United Kingdom.

(180) ***Tapiero H., Tew K.D.; Nguyen Ba G.; Mathé G (2002)*** **:** Polyphenols: do they play a role in the prevention of human pathologies?Biomed Pharmacother ; 56 : 200-7.

(181) ***Heim Kelly E., Tagliaferro Anthony R. Bobilya, Dennis J. (2002) :*** Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships ;Journal of Nutritional Biochemistry 13:572–584.

(182) ***Sitar Sandra M. (1999) :*** effects of oxidative stress and propofol on astrocyte function , of the requirements for the degree of Master of Science ; The University of Western Ontario London.

(183) ***Anne Abraham (1999) :*** Effects of Oxidative Stress Induced by Glutathione Depletion on the Expression of Endothelial-Derived Vasomediator Genes A thesis subrnitted in confomiity with the requirrments for the degree of Master of Science**,** Institute of Medical Science, University of Toronto

(184) ***Henry C. B. Wong(1999) :*** Involvement of Reactive Oqgen Species and Cytokines in Nitrk Oxide Producti and Apoptosis in Bovine Chondrocytes A thesis submitted in conformity with the requirements for the degree of Master of Science Graduate Department of Laboratory Medicine and Pathobiology University of Toronto .

(185) ***Anisio Francixo SoARes (2005) :*** effect on stress oxidant sur le fonctionement des adipocytes , Adiponectine et prostaglandins ; Ecl doctorale interdixiplinaire sciences .santé N° ISAL-00123.

(186) ***Holden K, G.; Tidgewell K.; Marquam A.; Rothman R.B.; Navarrod H.; Prisinzanob T.E (2007) :*** Synthetic studies of neoclerodane diterpenes from Salvia divinorum: Exploration of the 1-position; Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 17 6111–6115.

(187) ***RICE-EVANS C, A.; MILLER N, J.; PAGANGA G. (1996) :***structural antioxidant activity relationships of flovonoids and phenolic acids ; Free Radical Biology & Medicine, Vol. 20, No. 7, pp. 933-956.

(188) ***Lamaison, J. L., Petitjean-Freytet, C., & Carnat, A. (1990) :*** Rosmarinic acid, total hydroxycinnamic derivative contents and antioxidant activity of medicinal Apiaceae, Boraginaceae and Lamiaceae. Annales Pharmaceutiques Francaises,48, 103–108.

(189) ***Ternes, W., & Schwarz, K. (1995) :*** Antioxidative constituents of Rosmarinus officinalis and Salvia officinalis II: Determination of carnosic acid in different foodstuffs. Zeitschrift fur Lebensmittel Untersuchung und Forschung A-Food Research and Technology, 201, 548–550.

(190) Cuvelier, M. E., Berset, C., & Richard, H. (1994): Antioxidant constit- uents in sage (S. officinalis). Journal of Agricultural and Food Chemistry,42, 665–669.

(191) ***Lu, Y., & Foo, L. Y. (2001).*** Antioxidant activity of polyphenols from sage (Salvia officinalis). Food Chemistry,75, 197–202.

(192) ***Okamura, N, Fujimoto Y., Kuwabara S., Yagi A., (1994)*** High- performance liquid chromatographic determination of carnosic acid and carnosol in Rosmarinus officinalis and Salvia officinalis ,J. Chromatogr. A. 679 381 /386.

(194) ***Schwarz K., Ternes W. (1992):*** Antioxidative constituents of Rosmarinus officinalis and Salvia officinalis II. Isolation of carnosic acid and formation of other phenolic diterpenes, Z. Lebensm. Unters. Forsch. 195 99 /103

(195) ***Masaki H., Sakaki S., Atsumi T., Sakurai H. (1995):*** Active-oxygen scavenging activity of plant extracts, Biol. Pharm. Bull. 18 (1) 162 /166.

(196) ***Cuvelier M.-E., Richard H., Berset C. (1996):*** Antioxidative activity and phenolic composition of pilot-plant and commercial extracts of sage and rosemary, JAOCS 73 645 /652

(197) ***Hohmann J., Zupko I.´ , Re ´dei D., Csa ´nyi M., Falkay G., Ma ´the I.´, Janicsa ´k G. (1999) :*** Protective effects of the aerial parts of Salvia officinalis, Melissa officinalis and Lavandula angustifolia and their constituents against enzyme-dependent and enzyme-independent lipid peroxidation, Planta Med. 65 576/578

(198) ***Zhang Y, Wang ZZ.(2009) :*** Phenolic composition and antioxidant activities of two Phlomis species: A correlation study. C R Biol.;332(9):816-26.

(199) ***Delazar A, Sabzevari A, Mojarrab M, Nazemiyeh H, Esnaashari S, Nahar L Razavi SM, Sarker SD.(2008) :*** Free-radical-scavenging principles from Phlomis caucasica . Nat Med (Tokyo). 62(4):464-6

(200) ***Kyriakopoulou I, Magiatis P, Skaltsounis AL, Aligiannis N, Harvala C. (2001) :*** Samioside, a new phenylethanoid glycoside with free-radical scavenging and antimicrobial activities from Phlomis samia. J Nat Prod.;64(8):1095-7.

(201) ***Teixeira E, W.; Message D.; Negri G.; Salatino A;. Ce ´ sar Stringheta P. (2008) :*** Seasonal Variation,Chemical Composition and Antioxidant activity of Brazilian Propolis Samples eCAM;Page 1 of 9.

(202) Surveswaran S, Cai YZ, Corke H, Sun M. (2007) : Systematic evaluation of natural phenolic antioxidants from 133 Indian medicinal plants. Food Chem;102:938–53.

(203) ***Jayaprakasha GK, Ohnishi-Kameyama M, Ono H, Yoshida M, Jaganmohan Rao L.(2006) :*** Phenolic constituents in the fruits of Cinnamomum zeylanicum and their antioxidant activity. J Agric Food Chem;54:1672–9.

(204) ***Shimizu K, Ashida H, Matsuura Y, Kanazawa K.(2004) :*** Antioxidative bio-availability of artepillin C in Brazilian propolis. Arch Biochem Biophys;424:181–8.

(205) ***38. Konishi Y, Hitomi Y, Yoshida M, Yoshioka E(2005) :.*** Absorption and bio-availability of artepillin C in rats after oral administration. J Agric Food Chem;53:9928–33. – 35

(206) ***39. Villano D, Fernandez-Pachon MS, Moya ML, Troncoso AM, Garcia-Parrilla MC.(2007) :*** Radical scavenging ability of polyphenolic compounds towards DPPH free radical. Talanta;71:230

(207***) Rice-Evans CA, Miller NJ, Paganga G.(1996):*** Structure-antioxidant activity relationships of flavonoids and phenolic acids. Free Radic Biol Med;20:933–56.

(208) ***Shimazawa M, Chikamatsu S, Morimoto N, Mishima S, Nagai H, Hara H. (2005) :*** Neuroprotection by Brazilian green propolis in vitro and in vivo ischemic neuronal damage. Evid Based Complement Alternat Med;2:201–7.

(209) ***Wichi HP. (1988):***Enhanced tumor development by butylated hydroxyani- sole (BHA) from the perspective of effect on forestomach and oesophageal squamous epithelium. Food Chem Toxicol;26:717–23.

(210) ***Ficus bengalensis L.; Ficus racemosa L.; Manian, N.; Anusuya, N.; Siddhuraju , P.; Manian, S. (2008) :*** The antioxidant activity and free radical scavenging potential of two different solvent extracts of Camellia sinensis (L.) O. Kuntz, Food Chemistry 107 1000–1007.

(211) ***Anagnostopoulou, M. A., Kefalas, P., Papageorgiou, V. P., Assimepou- lou, A. N., & Boskou, D. (2006) :*** Radical scavenging activity of various extracts and fractions of sweet orange peel (Citrus sinensis). Food Chemistry, 94, 19–25.

(212) ***Porto, C. D., Calligaris, S., Celloti, E., & Nicoli,M. C. (2000).*** Antiradical properties of commercial cognacs assessed by the DPPH test. Journal of Agriculture Food Chemistry, 48, 4241–4245.

(213) ***Soares, J. R., Dinis, T. C. P., Cunha, A. P., & Almeida, L. M. (1997).*** Antioxidant activities of some extracts of Thymus zygi. Free Radical Research, 26, 469–478.

(214) TOSUN, M.; ERCISLI, S.; SENGUL, H. ; OZER, A.; POLAT, T .; OZTURK, E. (2009): Antioxidant Properties and Tota Phenolic Content of Eight Salvia Species from Turkey Biol Res 42: 175-181,

(215) ***BURITS M, BUCAR F (2000)*** Antioxidant activity of Nigella sativa essential oil. Phytotherapy Research 14: 323-328

(216) ***HALLIWELL B, GUTTERIDGE J, CROSS C (1992)*** Free radicals, antioxidants, and human disease: How are we now? Journal of Laboratory and Clinical Medicine 119: 598-620 .

(217) ***SOARES JR, DIMS TC, CUNHUA AP, AMEIDA LM (1997)*** Antioxidant activities of some extracts of *Thymus*. Free Radical Research 26: 469-478.

(218) ***JAYAPRAKASHA GK, SINGH RP, SAKARIAH KK (2001)*** Antioxidant activity of grape seed *(Vitis vinifera)* extracts on peroxidation models in vitro. Food Chemistry 73: 285-290.

(219*) TAKABE W, NIKI E, UCHIDA K, YAMADA S, SATOH K, NOGUCHI N (2001)* Oxidative stress promotes the development of transformation: Involvement of a potent mutagenic lipid peroxidation product, acrolein. Carcinogenesis, 22: 935-941.

(220) ***Michael Aviram .; Bianca Fuhrman(1998):*** Polyphenolic flavonoids inhibit macrophage-mediated oxidation of LDL and attenuate atherogenesis Atherosclerosis 137 Suppl. S45–S50

(221) ***A Rice-Evans, C.; George Paganga ,J. N. (1997):*** Antioxidant properties of phenolic compounas and Vol. 2, No Elsevier Science 4 Ltd PII S1360-1385(97)01018-2.

(222) Funk, C., Koepp, A.E., Croteau, R., (1992): Induction and characterization of a cytochrome P-450-dependent camphor hydroxylase in tissue cultures of common sage (Salvia officinalis). Archives of Biochemistry and Biophysics 294, 306–313.

(223) ***Morimoto, S., Goto, Y., Shoyama, Y., (1994) :*** Production of lithospermic acid B and rosmarinic acid in callus tissue and regenerated plantlets of Salvia miltiorhiza. Journal of Natural Products 57, 817–823.

(224) ***Lu, Y., Foo, L.Y.,(2002) :*** Polyphenolics of Salvia—a review. Phytochem- istry 75, 197–202

(225) ***Eidi, M.; Eidi, A.; Zamanizadeh, H.(2005) :*** Effect of Salvia officinalis L. leaves on serum glucose and insulin in healthy and streptozotocin-induced diabetic rats Journal of Ethnopharmacology 100 (2005) 310–313

(226) ***MADSEN HL, BERTELSEN G (1995):*** Spices as antioxidant. Trends in Food Science and Technology 6: 271-277 .

(227) ***WENG XC, WANG W (2000):*** Antioxidant activity of compounds isolated from *Salvia plebeian.* Food Chemistry 71: 489-493

(228) ***DIPLOCK AT (1997***): Will the good fairies please prove us that vitamin E lessens human degenerative disease? Free Radical Research 27: 511-532.

(229) ***Guyton, C.E. ; Hall, J.E. (2001) :*** Humain physiology and m'canisms of disease.sixth edition , .W.B saunders.; 607-615.

(230) ***Guyton, C.E. ; Hall, J.E. (1996) :***Text book of medical physiology .Ninth edition ;W.B saunders company ., 945-956.

(231) ***Kampa , M.; Alixaki, V.L.; Notas, G.; Nifli, A.P. ; Nistikaki, A.; Bacougeorgou, E.; Kouimtzoglou, E.; Belkas, G.; Boskou, D.; Gravanis, A.; Castanas, E.(2004) :*** Antiproliferative and apoptotic effects of selective phenolic acids on T74D human breast cancer cells: potencieal mechanisms of action .breast.cancer .Res., 6(2): R63-R74 Epub 2003 Dec 15.

(232) ***Ketsawatskul, U.; Whiteman, M.; Halliwell, B.A.(2000) :*** Arevaluation o peroxynitrite scavenging activity of some dieatary phenolics.biochem.biophys .Res .commun..; 279:692-699.

(233) ***Ursini, F.; Tuba ro, F.; Rong, J. ; Servanion, A. (1999) :*** Optimisation of nutritionpolyphenolic and vascular protection .Nutr.Rev., 57: 241-249.

(234) ***Ellman, G. (1959) :*** Tissue sulfhydryl groups.Arch .Bioch. Biophys .; 82:70-7.

(235) ***Claireborne, A. (1985)*** : Catalase activity .In Hand book of methode for oxygene radical research Greenwald .R.A ed Boca Raton, Fla : CRC Press 283-284.

(236)***Fazio, S.; Palmieri, I.A.; Lombardi, G.Biondi, B (2004.) :*** Effects of Thyroid Hormone on the Cardiovascular System Molecular Endocrinology and Oncology, University of Naples "Federico II" School of Medicine, 80131, Naples, Italy

(237) ***Lewis and Alving GERONTOLOGIC REVIEWS*** (Ameri-can Journal of Physiology, 123: 500-515, 1938), pp265-267.

(238) ***MALIK, R.; HODGSON, H (2002) :.*** The relationship between the thyroid gland and the liver Review From the Centre for Hepatology, Department of Medicine, Royal Free Campus, Royal Free and University College Medical School, London, UK
Q J Med; 95:559–569QJM

(239) ***Gridilla, R. ; Barja, G. ; Lopez-Torres, M. (2001) :*** Thyroid hormone-induced oxidative damage on lipids, glutathione and DNA in the mouse heart. Free radic Res ; 35(4) :417-25.

(240) ***Ferreira, A.C.; Lisboa, P.C.; Olivera, K.J.; Lima, L.P.; Barros, I.A.; Carvalho, D.P. (2002) :*** Inhibition of thyroid type 1 deiodinase activity by flavonoids .; Food chemToxicol. ; 40(7):913-7.

(241) ***Deoge, D.R.; Scheehan, D.M.(2002) :*** Goitrogenic activity of soy isoflavones.Environ Health Perspect 3: 349-53.

(242) ***Kohrl, J (1992) :*** The trace components- selenium and flavonoids affect iodothyronine deiodenases ,thyroid hormone transport and TSH regulation .JR 19 senderheft1.

(243) ***Mano, T. ; Shinohara, S.; Lwase, K.; Kotak, M.; Hamada, M.; Uchimura, K.; Hayakawa, N.; Hayachi, R.; Nakai, A.; Ishizuki, Y.; Nagasaka, N. ((1996) :***Change in free radical Scavengers and lipid peroxide in thyroid glands of various thyroid disorders .Horm Metab.Res 29 351-354.

(244) ***Hewitt (1920) :*** (Quarterly Journal of Experimental Physiology) , 13: 347-354, **in** ***GERONTOLOGIC REVIEWS*** pp265-267

(245) ***Schroder-van der elst , J.P.; Van Der Heide , D. ; Rokos, H.; Kohrle, J.; Morreal de Escobar, G.(2007) :***Different Tissue Distribution ,Elimination ,and Kinetics of thyroxine and Its conformational Analog , The Synthetic Flavonoid EMD 49209 in Rat .Endocrinology Vol 138.

(246) ***Kar, A. ; Panda, S. ; Bharti, S. (2002) :*** Relative effecacy of tree medicinal plant extract in the alteration of thyroid hormone concentration in male mice .Journal of Ethnopharmacology 81 281-285.

(247) ***Hatimi, S.; Hatimi, H.; Yigit, G.; Candan, G.((1996) :*** Lipid peroxidation and Vitamin E Supplementation in Experimental Hyperthyroidism .Clinical chemistry 42,.

(248) ***Redmond, O.; Tuffery, A.R. (1980) :*** Thyroid proliferation, body weight , thyrotropin and thyroid hormones in chronic anti thyroid (carbimazol) treatment in rats .J Anat.133,1,pp37-47.

(249) ***Saymen, O.; Sezven, A.; Candan, G.; Yigit, G.; Hatimi, S.; Hatimi, H. (1997) :*** The effects ofIron supplementation on GSH level, GSHPx, and SOD Activities of Erythrocytes in L-thyroxine Administration .Acta Med Ocayama 51(3) 129133.

(250)***Van den hove, M.F. ; Beckers, C.; Devlieger, H.; De zegher, F.; De Nayer, PH. (1998) :*** Hormone syntheses and storage in the thyroid of human preterm and term newborns : Effect of thyroxine treatment .Biochemie 81.563-570.

(251) ***Schroder-van der elst , J.P.; Van Der Heide , D.; Kohrle, J. (i991)*** : In vivo effects of flavonoid EMD 21388 on thyroid hormone secretion and metabolism in rats . Amirican Physiological Society 0193-1849/91 .

(252) ***Deoge, D.R.;Divi, R.L.; Deck, J.; Taurog, A.(1997) :*** Mechanism for anti thyroid action of minocycline. ;Chem Res Toxicol.10 (1) : 49-58.

(253) ***O'Connor, J. ; Frame, S.R.; Davis, L.G.; Cook, G.C (1999) :*** Detection of the thyroid toxicants in 1 tier screening batry and alteration in the thyroid endepoits over 28 days of exposure .Toxicol scie 51: 54-70.

(254) ***Chanoine, J.P.; Vironikis, I.; Alex, S.; Stone, S.; Fang, .L.; Leonard, J.L.; Braverman, L.E (1993) :*** The post natal serum 3,3,5' triiodothyronine (T3); surg in the rat is largely independent of extrathyroidal 5' deiodination of thyroxineto T3 Endocrynology 133 (6) : 2604-2609.

(255) ***Yue, L. ; Wang, F.; Li, G (1998) :*** Changes of peripheral tissue thyroid hormone metabolism in rats fed with selenium .and vitamin E deficient artifical semisynthetic diet.chinMed J (Engl) 111 (9) : 854-857.

(*256*)***Zdenka Durackova (2008) :*** Oxidants, Antioxidants and Oxidative stress. Chapter 2 .Mitochondrial Medicine .

(257) ***Niki, E. ; Yochida, Y. ; Saito, Y. ; Noriko, N.(2005) :*** Lipid piroxidation : Mechanisms, inhibition, and biological effects .Biochemical and Biophysical Research Communications 338.668-676.

(258)***Davalos, A.; Lasuncion, M.A. (2009) :*** Health –Promoting Effects of Wine Phenolics.Chapter 9 E. Wine Chemistry and biochemistry .

(259) ***Cillard, Josiane. ; Cillard, Pierre (2006) :*** Mécanismes de la peroxidation lipidique et des anti oxydations .OCL VOL .13 N1 .

(260) ***Anne NEGRE-SALVAYRE . ; Robert SALVAYRE (2005) :*** Effet protecteur des acides gras contre le stress oxydatif : implication en physiopathologie vasculaire .OCL VOL 12 N 5-6.433-483.

(261) ***Delattres, J.; Beaudeux, J.L.; Bennefot Rousselot, D.(2005):*** Radicaux libres et stress oxidant .Aspects biologique et pathologique.

(262) ***Capen, C.C (1980):*** Ultra structural and functional alterations of the rat thyroid gland . virchow Arch.BCell Pathology ., 33, 213-31.

(263) Nishikawa, Atoshi. (1983) : Effect of sulphonamide on the pituitary thyroid gland .Journal of toxicological sciences Vol.8 47- 59 .


الملاحق

مــلاحــق

المصطلحات (عربى انجليزى)

Iodine uptake	1- اخذ (قبط اليود)
Hydroxylation 2	-إدخال مجموعة الهدروكسيل
Iodide trapping	3-اصطياد اليود
Iodothyronine deiodinase	4-إنزيم لنزع اليود
Reactive oxygen species	5-أنواع الأكسجين الفعالة (النشطة)
Reactive nitrogen species	6-أنواع النتروجين النشطة
Tumors	7- أورام
Blood vessels	8-أوعية دموية
Autoimmune thyroid desorders	9-اضطرابات المناعة الذاتية
Isthumus	10-برزخ
Thyroid hormones biosyntheses	11-تخليق الهرمونات الدرقية
Feed back	12- تغذية عكسية
Radical scavenger	13- التهام الجذور
Peroxidative damage	14-تهلكة فوق تؤكسدبة
Residues	15-ثملات
Thyroglobulin (colloid)	16- جلوبين درقي (غروانى)

Experimental hyperthyroidism	17–حالات تجريبية لفرط الغدة الدرقية
Parafollicular cells	18– خلايا نظيرة الجريبات
Experimental studies	19–دراسات تجريبية
Goiter	20- دراق
Thyroid goiter	21–دراق درقي
Endemic goiter	22–درا قات متوطنة (مستوطنة)
Blocage of iodine uptacke	23–سد اخذ اليود
Oxidative injury	24– ضرر تاكسدى
Blood pressure	25– ضغط الدم
Antithyroid agents	26– عوامل مضادة للدرقية
Basement membrane	27–غشاء قاعدي
Hyperthyroidism	28–فرط الدرقية
Hypertrophy	29– فرط النمو
Lipoperoxidation	30– فوق أكسدة الليبيدات
Hydrogen peroxide	31– فوق اوكسيد الهيدروجين
Hypothyroidism	32– قصور الدرقية
Primary hypothyroidism	33– قصور درقي أولى
Central hypothyroidism	34– قصور درقي مركزي
Serum cholesterol	35– كولسترول مصلى

Hight density lipoprotein	36–ليبوبروتينات مرتفعة الكثافة
Low density lipoprotein	37– ليبوبروتينات منخفضة الكثافة
Connective tissue	38– نسيج رابط ضام
Growth	39– نمو
Thyroid hormon	40–هرمونات درقية
Hypothalamus	41–وطاء(تحت المهاد البصري)

ملخص باللغة الانجليزية

English summary

Extracts antioxidant properties of some Algerian medicinal plant and their effect on the thyroid activity and the related organs.

The thyroid gland is one of the largest of endocrine tissues and the only one to function as an purely as an endocrine gland by producing thyroid hormones , thyroxine (T4) and triiodothyronine (T3) , with essential for normal growth and development of the central nerves systems (CNS) and metabolism, by increasing basal metabolic rate (BMR) , this involves an increase , en carbohydrate metabolism and increase in the synthesis.

goiter is a diffuse or nodular enlargement of the gland usually resulting from ,benign process or a a process of unknown origin that attack no less than 5 % of word's population , most of them located in developing countries , many of these are associated with other disorders and constitute a major public health problems .disorders affecting thyroid function resuit in rather hypothyroidism or hyperthyroidism , the effect could at any level of the pituitary thyroid axis.

hyperthyroidism is the condition reflecting excess thyroid hormone section the most common situation of hyperthyroidism is grave's disease , an autoimmune disorder in wich the body produces thyroid stimulating immunoglobulin (TSI) , TSI stimulates both growth and secretion of thyroid gland in manner similar to TSH , however, unlike TSH , TSI is not subject to negative feed back inhibition .A prominent feature of grav's disease is exophthalmoses , or bulging eyes and a hypersecreting thyroid tumer and excess TRH secretion are less frequent causes of hyperthyroidism could result from (a) primary failure of the gland , or it could be secondary to (b) deficiencies in thyrotropin releasing hormone (TRH) , TSH , or both , alternatively , it could arise from (c) a dietary iodine deficiency ,iodine deficiency and hashimot'os throiditis , an autoimmune disorder , are the most frequent causes of hypothyroidism .

Ase thyroid hormones essential for normal growth and central nervous development , hypothyroidism at birth leads to creatinism , a condition characterized by dwarfism and mental retardation .

Hypermetabolic state in hyperthyroidism is associated with tissues oxidative injury a available data indicate that hyperthyroid tissues exhibit an increased ROS and RNS

production , the increase mitochondrial ROS generation is a Sid effect of the enhanced level of electron carriers , by which hyperthyroid tissues increase their metabolic capacity .

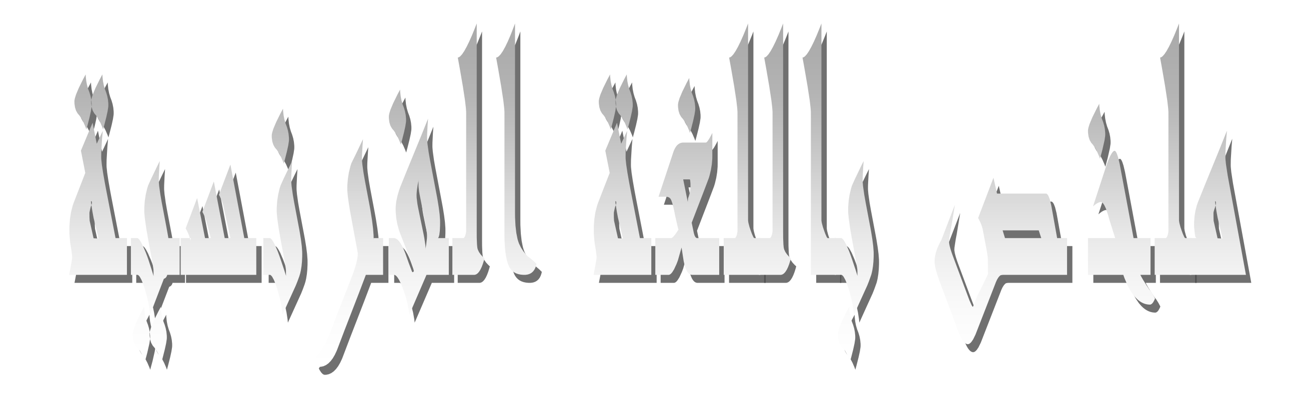
Phlomis bovei , syn. *Phlomis samia* and *Salvia officinalis*, both frome *Lamiaceae* family, are algerian endemic medicinal herbs traditionally employed to treat fever, Indigestion , diabetes, in -flammatory processes and hyperthyroidism. Hyperthyroidism is known to involve oxidative stress witch lead to several molecular damages. These damages may be managed by natural antioxidant products such as polyphénols and flavonoids.

Flavonoids are widely distributed in plant-derived foods that have a variety of biological activities including antioxidant effects and antithyroid . It has previously been reported that the consumption of flavonoids and other xenobiotics by experimental animals reduced both thyroid iodide ion uptake and TPO activity, producing enlargement and histological changes in the thyroid gland However, there are only few studies about the pharmacological effects of this plant, and there seems to be no information about the possible antioxidative or antithyroid capacity of *Phlomis samia* and *Salvia officinalis* So the aim of this study was to determine activity antioxidant and antithyroid of both *Phlomis samia* and Salvia officinalis.

In conclusion

The present data clearly show that administration of *P. samia* crud extract has a antithyroid effect by decreasing T3 and T4 concentration with may be antigoitrogenic effect of both *P. samia* and *S. officinalis* by decreasing relative thyroids weight in rats suffering from experimental hyperthyroidism .and it's hypoglycaemic effect managed a hyperglycemias caused by hyperthyroidism cases .

In adition to this prosperity , data shown a strong antioxidant and scavenger activity by inhibition lipid peroxidation .


ملخص باللغة الفرنسية

Résumé en langue française

Titre de la thèse : Les propriétés antioxydantes des extraits de quelques plantes médicinales Algérienne et leur effet sur l'activité de la glande thyroïde et les organes luis sont relier.

La glande thyroïdiennes c'est l'une parmi les tissus endocrinienne la plus large, elle est la seule qui à la fonction pure endocrinienne , sa fonction principale et de produire les hormones thyroidienes , thyroxine (T4) et triiodothyronine (T3) , ses sécrétions ne sont pas indispensables pour la vie bien qu'elles sont nécessaires pour le développement et la maturation et à la différenciation de nombreux tissus, en particulier du cerveau et du squelette. Les secrétions débutent pendant le 3em mois du développement de la vie fœtal

Le synthèse des hormones thyroïdiennes dépend de façon critique d'un apport exogène d'iode très variable dans l'alimentation .

Les hormones thyroïdiennes augmentent le niveau de métabolisme de base , contrôle les hormones de croissances et du développement .

le manque de la synthèse , la sécrétion des hormones thyroïdiennes causent le retard de croissance ,l'obésité , la diminution de la fertilité et l'hyperplasie (goitre).

le goitre touche plus de 5% de la population mondial , surtout dans les pays sous-développés ,

l'hypersécrétion des hormones thyroïdiennes favorise la surconsommation de l'oxygène au niveau des mitochondries tissus cibles et la surproduction des radicaux libres causant les dégâts de stress oxydatif et probablement responsable des perturbations immunitaires .

les flavonoides et les les polyphenol ont un effets sur la glande thyroïde et la prévention du stress oxydative .

les Extraits des plantes médicinales riches en flavonoid et polyphenol ont été utilisés en médicine traditionnelle pour le traitement des perturbation de la glande thyroïdienne et sa sécrétion sans base scientifique réelle.

le but de notre recherche et d'explore les effets des extraits pour traiter la glande thyroïdienne chez des rats soufrant d'une expérimentale hyperthyroïdisme .qu'ont à provoquée par une injection ip de 0.3 mg/kg L-thyroxine pendant 30 jours.à des rats normaux

conclusion :

- -durant nos recherches l'analyse des resultas pratiques demontre que chaque extrait à une action antioxydant et un pouvoir de pieger les ROS avec efficacité
- Nous avons remarqué une régression apparante du poids des rats ciblés et des augmentations du poids de la glande thyroïdienne , du foie et des reins ceux qui confirment l'expérimentale hyperthyroïdisme .
- la régression des concentrations des hormones thyroidiennes dans le sérum , et la stabilité du poids des rats traités par l'extrait méthanolique Phlomis samia , prouve L'effet antithyroid
- l'extrait de Salvia officinalis à un pouvoir sur l'augmentation des concentration des hormones thyroïdiennes sans influence sur le poids de la glande thyroïdienne.
- les resultats demontrent que les extrait des deux plantes(Phlomis samia et Salvia officinalis) ont un pouvoir sur régression des poids de la glande thyroïde chez des rats soufrant d'un expérimental hyperthyroïdismes ce qui confirme une action antigoitrogene .
- en ce qui concerne le système de défense antioxydant , les résultats prouvent que les l'extraits des deux plants favorisent la diminution des marqueurs de la lipide peroxidation dans le foie, le cœur.et additionelement l'extrait Salvia officinalis à une influance sur la diminution du TBARS au nivaux des reins

En conclusion les resultats positifs decouvert durant nos recherches nous encouragent à les diversifier et les meltiplier pour identifier les composants chimiques respansable de ces influence afin de modifier les traitements médicaux actuels par des traitement naturels .

اللقب: يهوال

الاسم: صفية

تاريخ المناقشة:

العنوان : الخصائص المضادة للتأكسد لمشتقات بعض النباتات الطبية الجزائرية وتأثيرها على نشاط الغدة الدرقية و الأعضاء ذات العلاقة

الموضوع مذكرة ماجستير في البيولوجيا الخلوية والجزيئية

الملخص

الغدة الدرقية و إفرازاها ضرورية للتطور الطبيعي البدني و العقلي حيث يبدأ إفرازها في الشهر الثالث من المرحلة الجنيني ويستمر مدى الحياة ،يعتمد تخليق الهرمونات الدرقية T3 وT4 على كمية اليود المأخوذة من الغذاء .إن التأثير الاساسى لهرمونات الغدة الدرقية يكمن في الرفع من مستوى الاستقلاب القاعدي و مراقبة هرمون النمو و التطور ويؤدى العوز في تخليق و إفراز الهرمونات الدرقية إلى تأخر النمو و انخفاض الخصوبة ، زيادة الوزن و زيادة تنسج الغدة مسببة ما يسمى بـ Goiter الذي يصيب ليس بأقل من 5% من نسمة العالم ، مصحوبة باضطرابات أخرى تكون اكبر مشكل صحي في العالم وخاصة فى الدول النامية .

عرفت الهرمونات الدرقية بقدرها على رفع من مستوى استهلاك الأكسجين و زيادة نشاط الميتوكوندريا في الأنسجة المستهدفة مما من خطر التعرض لحالات الإجهاد التاكسدى المسبب للعديد التعقيدات الناجمة عن اضطرابات الجهاز المناعي الدفاعي المصاحب لحالات فرط نشاط الغدة الدرقية . و بما أن العديد من الفلافونويدات و الأحماض الفينولية تأثر على الغدة الدرقية و إفرازاها كم تساهم فى الوقاية من الإجهاد التاكسدى . كما استعملت العديد من الخلاصات النباتية الطبية الجزائرية فى الطب التقليدي لعلا اضطرابات الغدة الدرقية دون الاستناد إلى اى بحث أو دراسة علمية .

ومن هنا كان المنطلق لبحثنا هذا عن تأثير المستخلص الميثانولى لكل من النبتتين الطبيتين الجزائريتين ***Salvia officinalis*** و ***Phlomis samia*** على الغدة الدرقية و الجهاز الدفاعي المضاد للتأكسد في كل من الكبد ، القلب و الكلية لدى الجرذان العا ***wistar albino*** و الجرذان المصابة بحالة فرط نشاط الغدة الدرقية التجريبي .

أظهرت النتائج التجريبية في هذه الدراسة بان كل من المستخلصين له نشاط مضاد للتأكسد و قدرة على اقتناص الجذور الحرة بكف عالية. كما سجلنا قدرة مستخلصي ***Salvia officinalis*** و ***Phlomis samia*** على الرفع من نشاط إنزيم الكتلاز في الكلية و الكب والخفض من مؤشر فوق الأكسدة الليبيدية لدى مجموعة الجرذان المصابة بحالة فرط الدرقية التجريبي و الجرذان المعاملة بالمستخلص النباتي وحده ،كما سجلنا انخفاض تركيز الهرمونات الدرقية لدى الجرذان المعاملة بمستخلص ***Phlomis samia*** مما يدل على نشاطه ضد الدرقي **Antigoitrogene activity** ،ومن هنا نشير إلى ضرورة تكثيف الأبحاث لمعرفة المركبات الكيميائي المسئولة عن هذا النشاط و استغلال هذا المصدر الطبيعي في علاج اضطرابات الغدة الدرقية و الوقاية من التعقيدات الناجمة عن الإجهاد التاكسدى

الكلمات المفتاحية:

الغدة الدرقية، مضادات التأكسد ، حالة فرط الدرقية التجريبي **Salvia officinalis** , **Phlomis samia**؛

أمام اللجنة :

د.عبيدلي نصيرة	أستاذة محاضرة	رئيسا	جامعة منتوري قسنطينة
د.خليفي توهامي فاطمة	أستاذة محاضرة	مقررا	جامعة منتوري قسنطينة
د.خنوف صديق	أستاذ محاضر	ممتحنا	جامعة فرحات عباس سطيف
د.بولبدة ناجى	أستاذ محاضر	ممتحنا	كلية الطب منتورى قسنطينة